

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N 125

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

RETICULOSES CONGENITALES

à propos d'un cas

Suivi 9 ans

par

M. Jean-Pierre VALLEE

Né le 30 Décembre 1945 à PERIERS - 50 -

Présentée et Soutenue Publiquement le **17 DEC. 1973**

Président: M. le Professeur J. GUIHARD

A.C.E.M. CAEN Editeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Uit de *Handwritten text, likely a title or description, is too faint to transcribe accurately.*



FACULTE DE MEDECINE

[illegible]

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX 1	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Sémiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
M ^l e	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550825_0002

A Monsieur le Professeur GUIHARD,
Pédiatre,

Qui a bien voulu accepter la Présidence
de cette Thèse.

Ainsi qu'aux Membres du Jury :

Monsieur le Professeur DESCHAMPS,
Dermatologue,

Monsieur le Professeur ROUSSELOT,
Anatomo-Pathologiste,

Monsieur le Professeur THOMAS,
Hématologue,

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse
Reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ALIBERT,

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie de l'hôpital
de Saint-Lô,

A Monsieur le Docteur MORY,

Médecin-Assistant du Service de Pédiatrie de
l'hôpital de Saint-Lô,

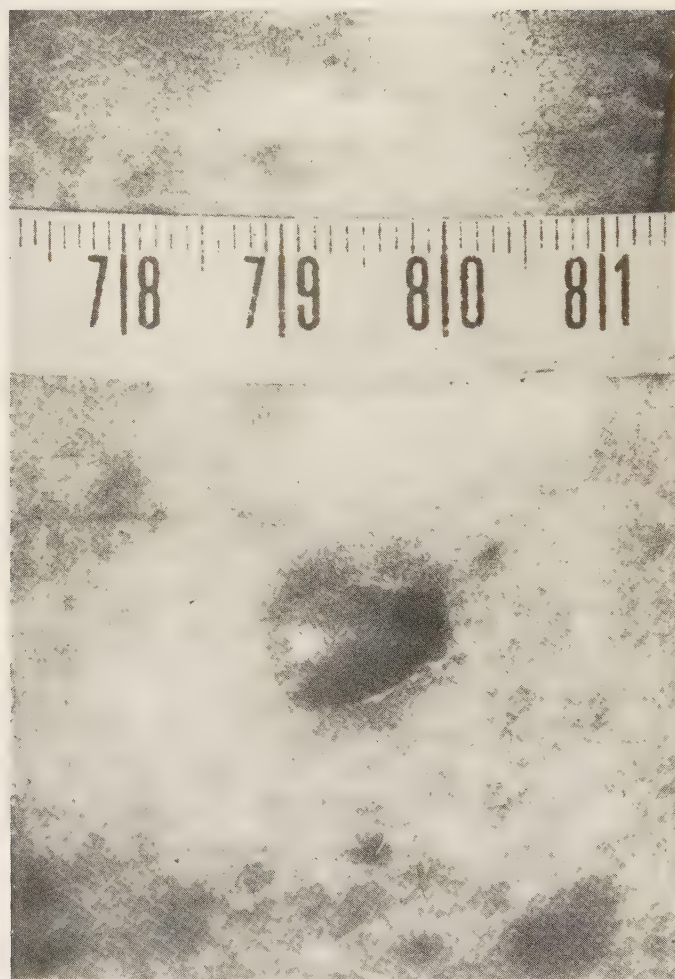
Qui ont inspiré le sujet de cette Thèse,

A Monsieur le Docteur GUIBE,

Médecin-Chef du Service de Médecine de l'hôpital
de Saint-Lô,

Qui ont su me faire profiter de leur expérience au
cours des mois d'Internat passés dans leurs Services.

Ainsi qu'à tous Ceux dont l'Aide m'a été précieuse dans la pré-
paration à l'exercice de la Médecine Générale.



" 2 SEPTEMBRE 1964 "

I N T R O D U C T I O N

"On désigne sous le terme de réticulose un ensemble d'affections caractérisé, sur le plan histo-pathologique, par la prolifération tumorale des cellules du tissu réticulo-histiocytaire, et sur le plan clinique, par des manifestations morbides diffuses, frappant simultanément et électivement des tissus et des organes dans lesquels le tissu réticulo-histiocytaire est abondamment représenté : tels la rate, les ganglions, le foie, les os, la peau, le parenchyme pulmonaire.

Cette définition sous-entend la prolifération de cellules fixes et écarte du même coup, les processus leucosiques qui, bien que disséminés comportent toujours, parfois à une phase tardive, un envahissement médullaire et sanguin... ".

Ch. NEZELOF. (146)

Cette longue définition qui date de 1970, écarte d'emblée certaines affections qui sont également des "réticuloses" au sens général du terme :

- Ce sont d'abord les deux grandes dyslipidoïdoses : maladie de GAUCHER et maladie de NIEMANN - PICK, caractérisées par une surcharge cellulaire en lipides (Cérase et lécithines).
- Ce sont encore trois maladies également "systémiques" mais dont la symptomatologie et l'anatomie pathologique

sont spécifiques : Sarcoïdose de BESNIER - BOECK - SCHAUMANN, lymphogranulomatose de HODGKIN, et mastocytoses.

- Ce sont aussi des affections localisées : Naevus-xanthoendothéliome (comportant rarement plus d'une tumeur cutanée et qui guérit souvent spontanément) et réticulosarcomes, en principe localisés, au moins à leur début, et qui se propagent par métastases (la distinction étant plus théorique que réelle).
- C'est enfin la réticulose de GIANOTTI - CROSTI, nettement distincte par son évolution brève et rapidement favorable.

Ainsi définies, les réticuloses traduisent l'atteinte, par un facteur encore inconnu, des cellules du tissu dit "réticulo-endothélial" ou "réticulo-histiocytaire". Le premier chapitre de cette étude rappelle les principales caractéristiques de ce "système" tel qu'il est conçu actuellement.

La pathologie proliférative du système réticulo-histiocytaire est peu fréquente chez le nouveau-né, et les descriptions de la littérature présentent un aspect clinique et évolutif assez uniforme, différent des nombreux syndromes analysés chez l'enfant plus âgé. Le second chapitre rapporte l'observation qui sert de point de départ à cette étude, forme particulière de réticulose congénitale au sens défini précédemment : maladie d'étiologie inconnue, d'évolution habituellement rapidement mortelle, traduisant une prolifération relativement homogène des cellules réticulaires, plus ou moins largement étendue à divers organes.

Les trois chapitres suivants rapportent, à partir des observations de la littérature, les différentes formes de réticuloses congénitales (maladies de LETTERER-SIWE et réticulo-histiocytoses malignes), ainsi qu'une forme particulière de leucémie, décrite par SCHILLING comme leucémie à monocytes.

Bien que NEZELOF exclue de sa définition tout processus leucémique, parce qu'impliquant un envahissement médullaire et sanguin différent du processus initial de prolifération de cellules fixes, il semble difficile d'écarter d'emblée cette forme particulière de leucémie dont les frontières nosologiques sont bien difficiles à établir fermement.

Le dernier chapitre, enfin, confronte ces différentes maladies à l'observation décrite : aucune classification dans ce domaine ne tient compte de l'étiologie qui reste inconnue, et toutes ne peuvent donc être que provisoires. Chaque cas doit être considéré comme un "instantané" au cours d'une évolution, susceptible de modifications en fonction des potentialités physiopathologiques des cellules du tissu réticulo-histiocytaire. L'effet heureux de la thérapeutique utilisée dans ce type de maladies paraît être plus qu'une coïncidence et appelle la comparaison avec les observations analogues de la littérature.

C'est en définitive sur une incertitude que s'achèvera cette étude : incertitude quant au diagnostic posé au départ, incertitude quant à la nature réelle de la maladie, incertitude enfin quant au pronostic à long terme, malgré l'apparente guérison actuellement obtenue après neuf ans. L'élément essentiel de la maladie, son facteur étiologique, reste à découvrir.

LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL ET HISTIOCYTAIRE

HISTORIQUE - PREMIERS TRAVAUX

Dès 1869, les travaux de VIRCHOW mettent en évidence des éléments cellulaires ayant pour fonction la phagocytose d'éléments étrangers à l'organisme. Les études de BILLROTH, CORNIL, VON EBNER et SCHUMACHER précisent cette fonction quant aux cellules réticulées des sinus de la rate. KUPFFER, en 1876, puis DUBAR et REMY, en 1882 au niveau du foie, RANVIER, en 1891 au niveau de l'epiploon (cellules "rameuses" qu'il appelle clasmatoctes) retrouvent les mêmes propriétés à des éléments analogues fortement phagocytaires.

METCHNIKOFF, en 1892, tente une première synthèse en rattachant au même groupe différentes cellules ayant en commun cette propriété antixénique :

- Les "microphages" : polynucléaires du sang circulant.
- les "macrophages"

soit fixés : cellules de la rate, des ganglions, du foie (cellules de Kupffer) et du système nerveux (cellules névrogliques).

soit circulants : grands mononucléaires et monocytes.

EXPERIENCE FONDAMENTALE

Elle est due à RIBBERT, qui en 1904, injecte à des lapins par voie veineuse un colorant vital (Carmin lithiné). Après quelques jours, l'autopsie révèle -dès l'examen macroscopique- une coloration rose limitée à certains

organes : ganglions lymphatiques, rate, foie, moëlle osseuse.

Par voie sous-cutanée, le même colorant se fixe localement à l'endroit d'injection.

Dans les deux cas, l'examen histologique constate l'existence d'une cellule unique ayant fixé massivement le colorant (par voie générale ou par voie locale). BOUFFART refait les mêmes travaux en 1906 en utilisant le Bleu pyrrol. De nombreuses autres substances colloïdales colorées vitalement ont été ensuite utilisées, confirmant l'expérience de RIBBERT.

P. CHEVALLIER en 1912, ASHOFF et KIYONO (1) en 1913, font la synthèse de cette longue série de travaux préliminaires et parlent d'un "système" de cellules remplissant la même fonction sous deux aspects :

- L'un organoïde spécialisé, à répartition anatomique précise dans certains organes (1ère expérience de RIBBERT).
- L'autre de répartition anatomique non systématisée, dont la réaction est strictement locale.

Ces études sont confirmées par de nombreux auteurs (FERRATA, ROMANOVSKY, DEL RIO HORTEGA).

HISTOLOGIE

L'origine mésenchymateuse de ce "système" est bien établie depuis les travaux d'ASHOFF en 1913, qui définit le "système réticulo-endothélial" -travaux confirmés par KIYONO en 1914 puis par de nombreux auteurs. Pour ASHOFF, la cellule de base de ce système est réticulaire et peut se mobiliser pour remplir sa fonction macrophagique. Le système réticulo-endothélial comprend en outre :

- une substance amorphe fondamentale,
- une structure fibrillaire, composée de fibres élastiques, collagènes et réticulaires.

Pour CHEVALLIER (1912), la cellule de base n'est ni réticulaire, ni endothéliale. Il l'appelle "histiocyte" ou "macrophage" : "Cellule de grande taille (30 à 40 microns de diamètre), à gros noyau arrondi, ovalaire ou réniforme, pauvre en chromatine et clair de ce fait, généralement sans nucléole. Protoplasme abondant, peu colorable, homogène ou semé de fines granulations. L'imprégnation métallique ne permet pas de découvrir de fibres de réticuline. Enfin la cellule est toujours parfaitement mobile..."

A partir de cette conception, VOLTERRA en 1930 définit le "système réticulo-histiocytaire".

CAZAL, en 1969 (11), réunit les travaux précédents en une synthèse, qui est loin de faire l'unanimité sur le point précis de la filiation réticulaire des monocytes du sang. Le système réticulo-endothélial, ou mieux réticulo-endothélial et histiocytaire comprend deux types cellulaires :

- Les cellules fixes des rétothéliums,
- Les cellules mobiles : histiocytes des tissus et de la lymphe et monocytes du sang.

L'ensemble du système est un résidu du mésenchyme embryonnaire après la différenciation des autres tissus mésenchymateux.

Pour CAZAL, le système réticulo-endothélial et histiocytaire forme donc un ensemble cohérent dont les monocytes ne sont que le prolongement sanguin. C'était l'hypothèse de SCHILLING, qui dès 1913 (348) définissait le monocyte comme une cellule mûre -aboutissement d'une lignée autonome- dont l'origine était réticulaire, avec les conséquences directement impliquées quant à la pathologie propre de cette lignée.

Les termes utilisés avec des sens différents selon les auteurs obligent à décrire un certain nombre de cellules (coloration de MAY -

GRUNWALD - GIEMSA) :

- la cellule "rétothéliale" (OGATA 1940) appelée aussi "réticulaire" ou "pseudoendothéliale" (BESSIS en 1947 (3 et 4) terme repris par MATHE et SEMAN (28), ou encore hémohistioblaste.

Cellule fixe toujours accompagnée d'un réseau fibrillaire argentafine (fibres de réticuline plus ou moins anastomosées entre-elles. Cellule de grande taille (30 à 40 microns) aux limites mal définies (cellules isolées ou groupées en plasmodes).

Noyau arrondi ou ovalaire de taille moyenne (10 à 20 microns) à chromatine lâche finement réticulée (avec un noeud à chaque intersection des réseaux), avec un ou deux nucléoles bleu-clair arrondis, sertis.

Cytoplasme de teinte inégale gris-bleu ou gris-lilas avec quelques fines granulations azurophiles. Il peut flocculer des substances colloïdales (athrocytose).

La potentialité physiologique de cette cellule paraît multiple, mais son caractère principal est d'être macrophagique.

- le monoblaste (MERKLEN et WOLF en 1928 (30) MATHE et SEMAN (28) BESSIS (3 et 4) LORTHOLARY (331) ou histioblaste se définit comme : une grande cellule (25 à 30 microns) aux contours onduleux mais réguliers.

Noyau excentrique, attaché à 1 ou 2 bords de la cellule, perpendiculaire à l'axe cellulaire (donnant un aspect en drapeau) avec un ou rarement deux nucléoles, à chromatine peignée, fine et régulière (souvent orientée en fibrilles parallèles).

Cytoplasme gris-bleuté peu basophile, assez abondant, contenant quelques granulations azurophiles à la limite de la visibilité, souvent périnucléaires.

Cet élément, présent dans les tissus non hématopoïétiques, représente 0,1 à 1% des éléments nucléés de la moëlle et 0,2 à 2% des éléments du spléno-gramme et de l'adénogramme.

- L'histiocyte

Cellule libre du conjonctif et des organes hématopoïétiques -sans doute la plus grande cellule libre du tissu conjonctif (15 à 25 microns)- de forme grossièrement quadrangulaire.

Le noyau a la même structure que celui des cellules réticulaires, mais est souvent plus allongé et incurvé (CAZAL). Il adhère à un ou deux bords de la cellule (aspect en drapeau - MATHE), a une chromatine finement peignée, et ne possède pas de nucléole.

Le cytoplasme est assez abondant, bleu cendré, avec quelques granulations azurophiles peu nombreuses.

La répartition de l'histiocyte est la même que celle de "l'histioblaste" précédemment décrit. Dans les organes hématopoïétiques son pourcentage est difficile à établir (diagnostic avec le monocyte...), il est de l'ordre de 1% des éléments nucléés de la moëlle, 5% dans les ganglions et 10% dans la rate.

Ces cellules "histiocytaïres" ont été bien étudiées en microscopie électronique (travaux de BASSET, NEZELOF, TURIAF) (61-62-63-183). Elles sont remarquables par leur grande taille, leur cytoplasme abondant relativement pauvre en ribosomes, mitochondries, lysosomes, mais riche en vacuoles et en inclusions diverses. Le noyau est également remarquable par sa forme compliquée, ses incisures profondes, la répartition périphérique de sa masse chromatinienne et la relative fréquence d'images de mitose.

- le monocyte

(NAEGELI (342 et 343) et PAPPENHEIM 1900, SCHILLING 1913-348- BLOOM 1929 DOAN et WISEMAN 1934 (294) TZANCK et coll. 1944, TOMPKINS 1955, CAZAL 1969 -11- semble identique à l'histiocyte par sa morphologie et ses propriétés :

Taille analogue (16 à 20 microns), limites régulières et arrondies.

Noyau souvent bilobé ou en fer à cheval, à concavité tournée vers le centre cellulaire, à chromatine peignée, fine, spongieuse ou réticulo-granuleuse, sans nucléole.

Cytoplasme bleu bien limité, contenant quelques granulations fines violettes, azurophiles.

Comme l'histiocyte, il a des propriétés d'athrocytose et de phagocytose.

- L'hémocytoblaste enfin, que FERRATA (1933) et BESSIS (3) (1954) considèrent comme l'élément-souche de toutes les lignées sanguines et décrivent comme :

Cellule de grande taille (25 à 30 microns).

Noyau volumineux (4/5 de la cellule) avec une chromatine fine, régulière, un ou deux nucléoles clairs.

Cytoplasme bleu soutenu, plus foncé sur les bords.

L'ensemble de ces cellules, qui présentent de nombreux points communs morphologiques ou physiologiques, constitue pour FERRATA (qui appelle le système réticulo-endothélial système des hémohistioblastes) un système parfaitement cohérent à l'origine de toutes les lignées sanguines (tableau II).

ANATOMIE - REPARTITION

L'architecture générale des tissus formés par les cellules du système réticulo-endothélial est déterminée à la fois par leur disposition et celle du

du réseau fibrillaire et revêt trois aspects fondamentaux :

- Le réticulum ou rétothélium réticulaire, où cellules et fibrilles forment un réseau régulier dans les trois dimensions, véritable éponge qui sert à l'édification de tous les tissus ou organes de nature conjonctive :

- . Réticulums des organes hématopoïétiques : rate, moëlle osseuse, nodules lymphoïdes des ganglions lymphatiques, plaques de Peyer de l'intestin, amygdales.
- . Réticulums du poumon
- . Réticulums des glandes endocrines : surrénales, thymus.

Tissu conjonctif d'origine mésenchymateuse différenciée au contact du neuroblaste (cellules de la microglie) ou de l'entoblaste, histiocytes mobiles, cellules fixes (fibrocytes) pouvant redevenir libres (cellules pseudo-endothéliales fusiformes de MATHE), cellules clasmacytiformes ; cellules fondamentales à la base de tout le tissu.

- Le réticulo-endothélium qui revêt les séreuses (plèvre et péritoine en particulier), délimite les sinus lymphatiques, les lacunes et les lacs sanguins, les capillaires des organes glandulaires.
- Le périthélium de l'adventice des parois vasculaires, des espaces de Kiernan, de la capsule de Glisson, de l'origine des capillaires lymphatiques des villosités intestinales.
- On peut citer en outre les cellules de KUPFFER du foie et les monocytes du sang dans la mesure où l'on admet leur filiation réticulaire.

Il s'agit donc bien d'un véritable "système" ubiquitaire de cellules qui ont en commun la propriété de fixer massivement les colorants vitaux -définition générale, avant tout fonctionnelle et dynamique. L'intérêt de l'indivi-

dualisation d'un tel système est infiniment plus grand que ne le laisserait supposer cette propriété colloïdopexique expérimentale, apparemment très éloignée des processus biologiques expérimentaux.

PHYSIOLOGIE

La première fonction du système réticulo-endothélial concerne la DEFENSE DE L'ORGANISME.

L'expérience de RIBBERT n'est qu'un exemple accidentel du pouvoir macrophagique et phagocytaire des cellules réticulaires. La phagocytose des particules colloïdales n'est d'ailleurs pas propriété exclusive du système réticulo-endothélial, mais JEAN BERNARD (2) précise l'aspect quantitatif du problème : les cellules de ce système prennent 99% de la substance, alors que les autres cellules n'en prennent que 1%"au hasard". L'autre aspect du problème est qualitatif : il s'agit d'une fonction antixénique : la gamma-globuline native injectée est absorbée au hasard par toutes les cellules de l'organisme. Si elle est au préalable dénaturée par la chaleur, elle se trouve phagocytée à 90% par les cellules du système réticulo-endothélial (J. BERNARD 1963).

La transformation du monocyte en macrophage a été étudiée par de nombreux auteurs :

- RABINOWITZ et SCHREK (41) observent en microscopie optique (contraste de phase) et électronique cette transformation sur des cellules monocytaires de sang normal et de sang de leucémies de type SCHILLING ou NAEGELI maintenues en vie en "slide chambers" : la transformation est progressive et maximale en 5 à 6 jours. Elle s'accompagne d'une augmentation de taille cellulaire -et en particulier cytoplasmique : **augmentation** du nombre de granules cytoplasmiques (modeste jusqu'au troisième jour, puis accélérée

et énorme jusqu'au septième jour). Comme cela a été observé par d'autres auteurs, le noyau de la cellule est à chromatine fine, à disposition surtout périphérique, le cytoplasme contient des vésicules, des granules denses, un réticulum endoplasmique granulaire, des ribosomes, une zone de GOLGI. La zone toute périphérique du cytoplasme constitue des voiles hyaloplasmiques responsables de mouvements amiboïdes sur place (pour les cellules monocytaires comme pour les cellules histiocytaires). Toute l'architecture cellulaire -et sa capacité enzymatique intracytoplasmique- rend la cellule capable d'une véritable digestion de substances "étrangères" (microbes vivants ou morts, débris cellulaires...).

- LENNERT et LEDER (25) étudient de même la transformation de monocytes en macrophages dans un foyer inflammatoire à travers des "fenêtres cutanées" : la courbe du nombre des macrophages contenus dans le foyer est exactement superposable à celle du nombre des monocytes intravasculaires autour du foyer. Elle est de plus décalée de quelques dizaines de minutes -temps nécessaire au passage des monocytes des vaisseaux dans le tissu interstitiel. Par contre, rien de comparable n'est observable pour les lymphocytes : le monocyte joue donc un rôle très important dans le phénomène inflammatoire, alors que le lymphocyte ne se transforme jamais en macrophage, contrairement à l'hypothèse de REBUCK.

On retrouve ici, le système réticulo-endothélial au centre de l'immunité par la formation des anticorps :

- Les immunoglobulines sont synthétisées par les cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes et plasmocytes). Mais si dans une culture de lymphocytes sans adjonction de macrophages, on ajoute des antigènes, les lymphocytes n'élaborent pas d'anticorps.

Par contre, l'adjonction d'un extrait aqueux de macrophages provenant d'un animal ayant préalablement reçu l'antigène testé en culture provoque la production d'anticorps par les lymphocytes (la preuve la plus élégante étant l'immunofluorescence cellulaire obtenue en mettant ces lymphocytes "informés" en contact avec leur antigène spécifique marqué par l'adjonction d'une molécule fluorescente).

- Le système réticulo-endothélial a donc un rôle intermédiaire entre la "cible" (l'antigène) et la cellule immunologiquement compétente. Elle reconnaît à une substance antigénique la qualité d'"étrangère" et par les modifications biochimiques qu'elle lui fait subir "renseigne" les cellules productrices d'anticorps.

La seconde fonction du système réticulo endothélial est METABOLIQUE et découle directement de la première fonction exposée.

Les cellules réticulaires absorbent et dégradent les produits du métabolisme intermédiaire. Ce rôle est évident en ce qui concerne l'hémocathérèse : les cellules réticulaires détruisent les leucocytes vieillissants, les globules rouges hémolysés à la fin de leur vie (dans la rate en particulier). Elles dégradent alors l'hémoglobine et restituent les acides aminés et le fer hémique réutilisables dans les organes hémoformateurs.

La cellule réticulaire joue aussi ce rôle de métabolisme et de nutrition en fixant et résorbant les lipides et sans doute les vitamines liposolubles. C'est également probable en ce qui concerne les métabolismes calcique, hydrocarboné et protéidique.

La troisième caractéristique de ce système est la TOTIPOTENCE CONJONCTIVE de ces cellules :

- La cellule réticulaire est capable de se transformer en n'importe

quelle cellule différenciée du tissu conjonctif commun : monoblaste, chondroblaste, ostéoblaste, lipoblaste... Dans le bourgeon charnu qui prépare la cicatrisation d'une plaie, les cellules réticulaires fournissent les cellules endothéliales des capillaires néoformés qui se raccorderont aux vaisseaux préexistants.

La quatrième fonction du système est l'HEMATOPOIESE.

- L'hypothèse classique est que le système réticulo-endothélial est à l'origine de toutes les lignées sanguines. En effet, l'hématopoïèse commence chez l'embryon humain vers la troisième semaine à partir des cellules mésenchymateuses formant à la fois l'endothélium des vaisseaux et les cellules primordiales du sang. L'hématopoïèse hépatique à partir du troisième mois, puis lympho-médullaire après le cinquième mois font appel à ces mêmes cellules totipotentes qui peu à peu se transforment en cellules réticulaires quiescentes, qui garderaient cependant la possibilité de créer de nouveaux îlots hématopoïétiques : chez l'animal saigné à blanc, certaines portions du système réticulo-endothélial, qui normalement n'ont pas ce rôle, se mettent à fabriquer des globules rouges (foie, rate et même conjonctif commun). C'est l'hypothèse uniciste que met en avant FERRATA, et qui pose plusieurs problèmes :

- Tout d'abord celui du compartiment des cellules-souches ; son existence a d'abord été avancée à partir de considérations mathématiques, et repose maintenant sur des faits expérimentaux : l'irradiation à dose subléthale est suivie d'une hypoplasie, la moëlle étant occupée seulement par de petites cellules d'aspect lymphoïde. Dans un deuxième temps, la moëlle se repeuple et redevient productrice (d'où la théorie de YOFFEY, selon laquelle le lymphocyte, dont on sait, qu'il peut entrer en mitose après certaines stimulations, serait la cellule-souche de toutes les lignées, y compris médullaires).

En fait, on ignore encore actuellement la morphologie exacte de ces cellules-souches, dont les calculs ont montré qu'elles étaient relativement peu nombreuses. Leur existence est cependant prouvée chez la souris : après irradiation à dose létale et injection de moëlle d'un animal normal de même souche pure, on voit apparaître dans la rate de petites colonies correspondant à des cellules des trois lignées au même stade prolifératif, nées par conséquent d'une cellule-souche ou C.F.U. ("Colony-Forming-Unit"). Quoiqu'il en soit, affirmer l'identité de cette C.F.U. et de l'hémohistioblaste de FERRATA, n'est jusqu'à présent qu'une hypothèse, et plus encore si l'on considère l'hémohistioblaste comme la cellule de base du système réticulo-endothélial : pour LEDER (21-22) ces cellules réticulées si différenciées et difficiles à irradier sont des cellules terminales et non des cellules-souches, (Selon la loi de BERGONIE et TRIBONDEAU). La cellule hématopoïétique initiale reste à découvrir...

- On peut aussi aborder ce problème en partant de la cellule considérée habituellement comme le prolongement sanguin du système réticulo-endothélial : le monocyte.

Pour NAEGELI, en 1900, le myéloblaste -ou hémocytoblaste myélogène- est à l'origine des cellules granuleuses et du monocyte. PAPPENHEIM pense à la même époque que le monocyte n'est qu'une cellule immature (forme de transition d'un lymphocyte modifié). SCHILLING au contraire affirme en 1913 que le monocyte est une cellule mûre aboutissant à une lignée autonome dont l'origine est réticulaire, et décrit la leucémie à monocytes avec son assistant RESCHAD.

L'origine du monocyte, depuis cette longue controverse, a été étudiée par de nombreux auteurs :

- ROHR (42) en 1960, défend la théorie de NAEGLI (origine myéloïde des monocytes du sang) : les éléments monocytoïdes du sang seraient les intermédiaires entre myéloblastes et monocytes.
- GOWANS et VOLKMAN (cités par LEDER - 22) confirment l'hypothèse de l'origine médullaire des monocytes par l'expérience suivante : irradiation in toto de rats, puis greffe de moëlle. Les monocytes apparaissent. Une greffe de rate (organe myéloïde chez ce rongeur) fait apparaître également, mais à un taux moindre, les monocytes. Par contre, la greffe de cellules du canal thoracique, de ganglions, ou de thymus ne provoque aucune apparition de monocytes. Pour LEDER (22), en 1967, c'est la preuve de l'origine médullaire du monocyte, dont il nie l'origine lymphatique ou réticulaire (et histiocyttaire).
- VON FURTH et COHN (51) se servent -toujours chez le rat- du marquage des noyaux cellulaires par la Thymidine tritiée. Ils constatent un premier pic de radio-activité au niveau de la moëlle 24 heures après l'injection, puis un deuxième pic 24 heures après dans le sang circulant. La même expérience renouvelée après splénectomie et irradiation des autres organes hématopoïétiques n'empêche pas la formation des monocytes. WHITELAW, BELL et BATHO (54) précisent que la durée de synthèse du D.N.A. des monocytes est de 12,5 heures, et que la formation des cellules est d'environ 21 heures, le monocyte apparaissant dans le sang circulant moins de 8 heures après la synthèse du D.N.A.
- L'expérience de BALNER et GOODMAN confirme la notion de l'origine médullaire des macrophages : après irradiation des centres hématopoïétiques d'animaux, puis greffe de moëlle osseuse, suivie d'un temps de latence, une inflammation péritonéale induit la néoformation de cellules macrophagiques dans le foyer d'inflammation. L'injection de sérum anti-donneur entraîne la destruction de ces cellules,

alors que le sérum anti-receveur n'a aucune action.

De toutes ces expériences, on peut tirer plusieurs conclusions :

1° - Macrophage et monocyte ont une parenté certaine, mais il semble que la filiation classique Macrophage - Monocyte doit être inversée : c'est le monocyte qui se transforme en macrophage, et donc -au moins pour une grande majorité- macrophages et histiocytes sont d'origine monocyttaire, ce qui ne permet évidemment pas de conclure à l'origine "réticulaire" du monocyte.

2° - Le monocyte est bien fabriqué par la moëlle hématopoïétique et doit être considéré comme la cellule finale d'une lignée d'origine médullaire. La filiation réticulaire d'une telle lignée n'est admissible que si l'on considère la cellule initiale comme une cellule du système réticulo-endothélial, ce qui reste difficile à affirmer sans contestation possible et au niveau de la cellule-souche proprement dite, et au niveau des cellules jeunes qui en dérivent directement.

- Reste en effet le problème des cellules intermédiaires de cette lignée monocyttaire.

VON FURTH et COHN (expérience citée -51-) proposent la filiation suivante : le "PROMONOCYTE" dans la moëlle (cellule en phase "S" de synthèse de l'A.D.N.) est la forme jeune de ce qui sera le MONOCYTE marqué dans le sang.

Il semble difficile d'identifier ce "promonocyte" -par définition, élément jeune d'une lignée normale- au "monoblaste" décrit par ailleurs, qui lui est un élément néoplasique anormal, dont on peut se demander s'il s'agit d'un myéloblaste modifié. Mais c'est toute la controverse entre SCHILLING et

NAEGELI concernant l'existence ou non d'une authentique -et autonome- leucémie de la lignée monocyttaire.

RABINOWITZ et SCHREK (41) trouvent une grande similitude entre monocyte "mûr" et monoblaste" d'une leucose de type SCHILLING ; de même un comportement très analogue entre cellules "monocytoïdes" d'une leucose de type NAEGELI et les cellules "réticulaires" d'une réticulose maligne. (les monoblastes comme les monocytes subissent une transformation en macrophages analogue dans leur expérience, un peu différente pour les cellules monocytoïdes et réticulaires qui donnent plus lentement des macrophages de plus petite taille).

La cytochimie permet un essai de classification des éléments-frontières, quand la morphologie ne suffit pas à les distinguer : pour LEDER (21), il existe une estérase de type granuleux (Naphtol ASD Chloracétate estérase) et une estérase de type monocyttaire (Alpha Naphtyl estérase), la positivité de l'une des réactions diminuant quand l'autre augmente, permettant ainsi la distinction d'éléments apparaissant comme des myéloblastes ou des promyélocytes à la coloration de M.G.G. Pour de nombreux auteurs (PERILLIE, (38) KAPLAN (20), LISO (27), MUGGIA etc...) il existe un autre enzyme spécifique de la lignée monocyttaire, la Muramidase (lysozyme).

LORTHOLARY et coll. (331) regroupant 26 cas utilisent les techniques de cytochimie de HAYHOE et QUAGLINO (réaction au P.A.S.) de GOMORI (Péroxydases) de SCHEEHAN et STOREY (17 et 18) (Noir Soudan) et de WACHSTEIN et WOLF (Estérases non spécifiques). Toutes ces propriétés et réactions sont regroupées dans le tableau I et semblent :

- d'une part, différencier très nettement la lignée myélocyttaire,
- d'autre part, rapprocher cellule réticulaire, monoblaste, monocyte et macrophage par une similitude de réactions chimiques.

Après les expériences contradictoires de SIMPSON (1921) JACOBSTHAL (1921) MUDDLESON et MUNGER (1936) TANABE (1938) PHILIPSHOM -1938-HERZOG (1938) et JERSHILD (1946), WARTER et MANTZ et Coll. (1967) (52-53) utilisent la propriété macrophagique pour affirmer la nature histiomonocytaire d'une leucémie aigüe. Seules les formes histiomonocytaires d'un étalement sur lame de sang pathologique mis en incubation avec une solution d'encre de Chine phagocytent abondamment les particules d'encre, proportionnellement à leur degré de maturation alors que les lymphoblastes et les monoblastes ne les phagocytent pas.

Enfin, GOSSNER et LOEFLEER utilisant des méthodes de dosage enzymatique trouvent des parentés indiscutables entre cellules intermédiaires de la lignée myélocytaire (promyélocyte par exemple) et monocyte. Il n'existerait donc pas de critère absolu permettant de différencier la lignée monocytaire de la lignée myélocytaire, et de toute façon la solution n'est certainement pas univoque.

EN CONCLUSION

L'originalité du système réticulo-endothélial et histiocytaire, et l'intérêt de l'individualisation d'un tel système ne fait de doute pour personne, chaque propriété reconnue à ce système correspondant à une pathologie spécifique (Tableau IV).

En outre, chaque fonction correspond approximativement à un secteur anatomique, et l'on reconnaît ainsi :

- des secteurs principalement antixéniques : le poumon par exemple.
- des secteurs principalement métaboliques : le foie, les glandes endocrines...
- des secteurs principalement cytopoïétiques : la moëlle

osseuse, la rate, les ganglions.

Il reste un certain nombre de questions sans réponse actuelle, concernant la fonction hématopoïétique du système réticulo-endothélial :

- Il semble très logique, mais ce n'est qu'une hypothèse, de considérer comme FERRATA et BESSIS que la cellule-souche de toutes les lignées sanguines appartient au secteur cytopoïétique du système réticulo-endothélial, constituant un compartiment de petite taille, indéfiniment auto-renouvelable, et capable de fournir le nombre nécessaire de cellules différenciées qui vont proliférer dans le sens érythroblastique, granuleux, ou mégacaryocytaire. L'hypothèse, plus récente, d'un double pool -le 1er de cellules "dormantes" (Uncommitted Stem Cells) et le 2ème de cellules "nourricières" (Committed stem cells)- n'a aucune conséquence directe quant à la nature même des cellules initiales (Tableau III).
- L'origine médullaire du monocyte est maintenant admise, étant donné le nombre d'expériences probantes dans ce domaine. Mais malgré ses caractères communs avec les cellules histiocytaires (morphologie analogue à celle de l'histiocyte, possibilité de transformation en macrophage, cytochimie et ultrastructure analogues) son appartenance au système réticulohistiocytaire est contestée certains mettant en avant à la fois les caractères communs avec ce système et la différence avec la lignée myéloïde, d'autres soulignant au contraire une filiation inverse monocytes-histiocytes et les analogies entre cellules intermédiaires des deux lignées d'origine médullaire. Ces données apparemment contradictoires seront retrouvées dans le domaine de la patho-

logie sanguine du système réticulo-endothélial, où les frontières nosologiques sont loin d'être fixées.

	LIGNEE MONOCYTAIRE	LIGNEE MYELOCYTAIRE
Estérases non spécifiques	++ (Réaction à gros grain)	Faiblement + (plus marquée si cellules jeunes)
Naphtol Chloracétate estérase	0	++
Alpha Naphtyl Estérase	++	0
Phosphatase acide	++	0
Peroxydases I et II	Faiblement + UNDRITZ II 0	+ (plus marquée si éléments murs) UNDRITZ II +
Muramidase	+	0
P A S	Faiblement +	Faiblement + (0 si formes jeunes)
Noir Soudan	Quelquefois +	(plus marquée si cellules mûres)

(N.B. UNDRITZ II = réaction des peroxydases sur lames conservées 6 semaines).

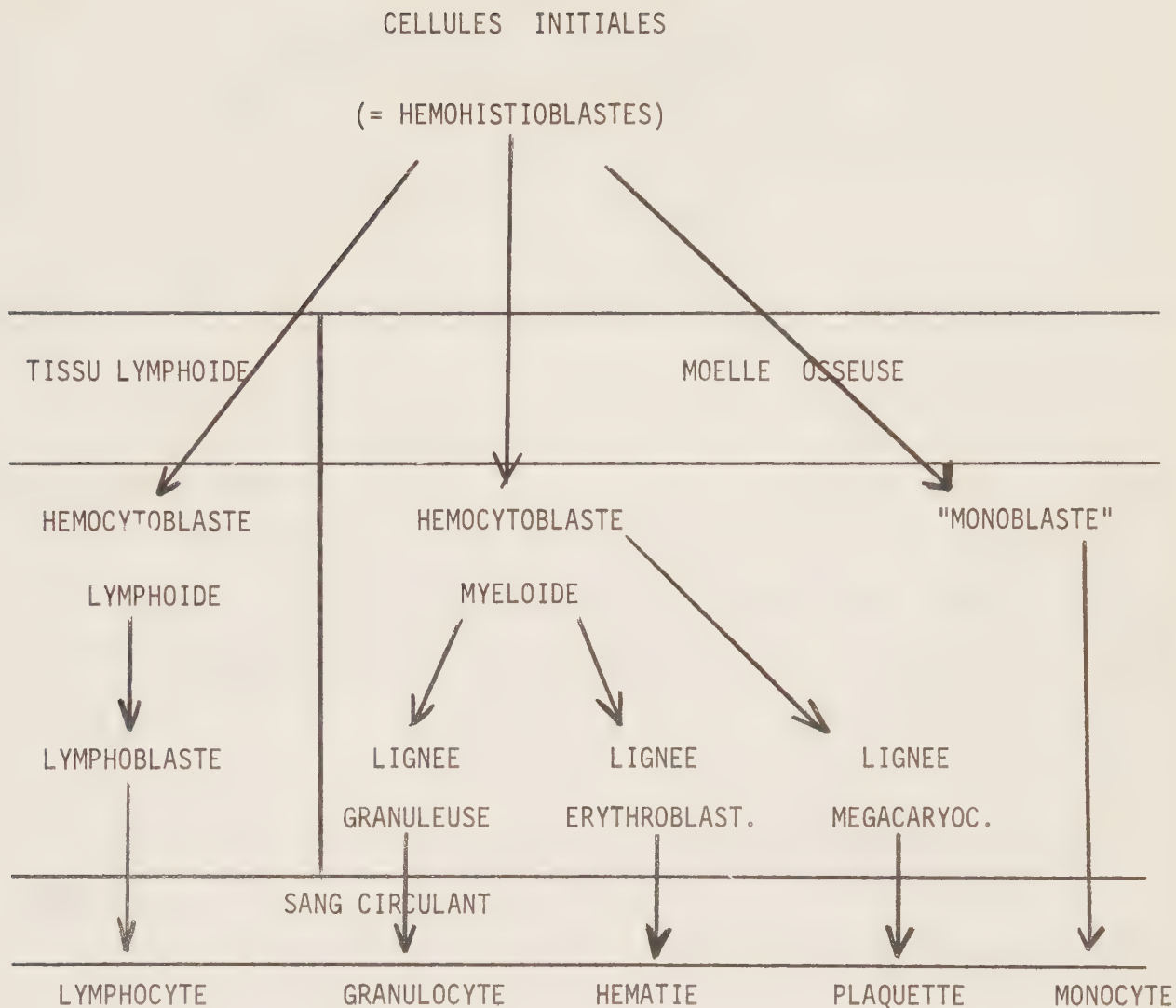
T A B L E A U . I

D'après SUIED, 361 les réactions cytochimiques de la lignée monocyttaire sont applicables avec des résultats analogues pour :

- les monoblastes
- les cellules réticulaires
- les macrophages
- les histiocytes

(Travaux de HAYHOE (17-18) LENNERT et LEDER (25) BRAUNSTEINER (6-7-47-48-49) PERILLIE (38)...))

(Voir aussi 14, 20 , 21, 22, 27, 36, 37, 40)



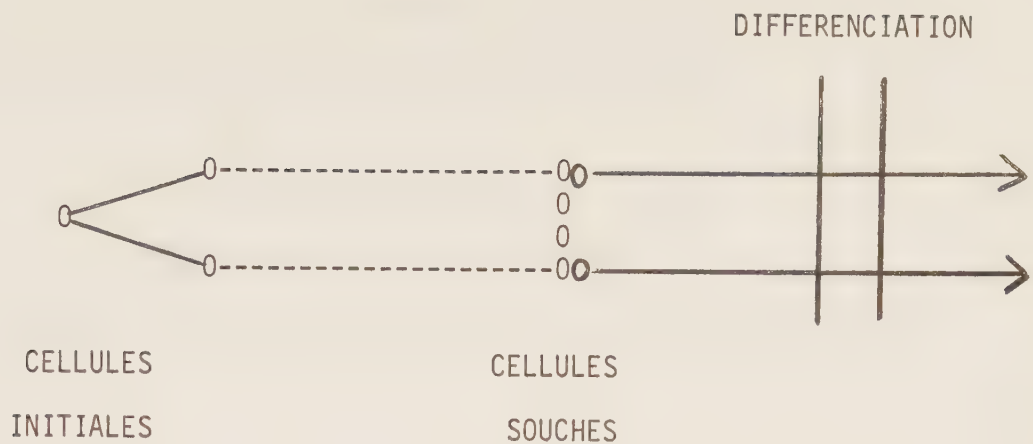
T A B L E A U I I

SCHEMA DE FERRATA

Trois lignées :

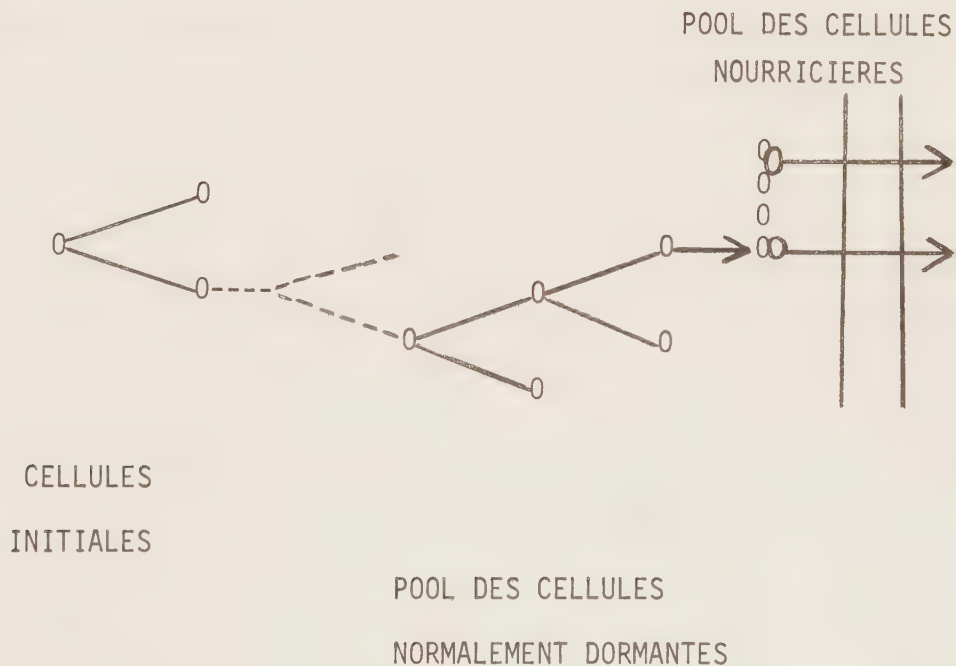
- lymphoïde
- myéloïde
- Monocytaire

Modèle 1



- Toutes les cellules souches sont égales et sensibles au stimulus de différenciation.
- La différenciation se fait au hasard.
- Les cellules qui sortent de l'état dormant pour repeupler le Pool des cellules-souches sont choisies au hasard : le Pool est indéfiniment auto-renouvelable.

Modèle 2



- Le pool des cellules nourricières fonctionne comme dans le premier modèle, mais son auto-renouvellement est limité.

- Le Pool des cellules dormantes n'intervient que rarement pour alimenter le Pool précédent (par exemple lors d'une aplasie)

T A B L E A U I I I

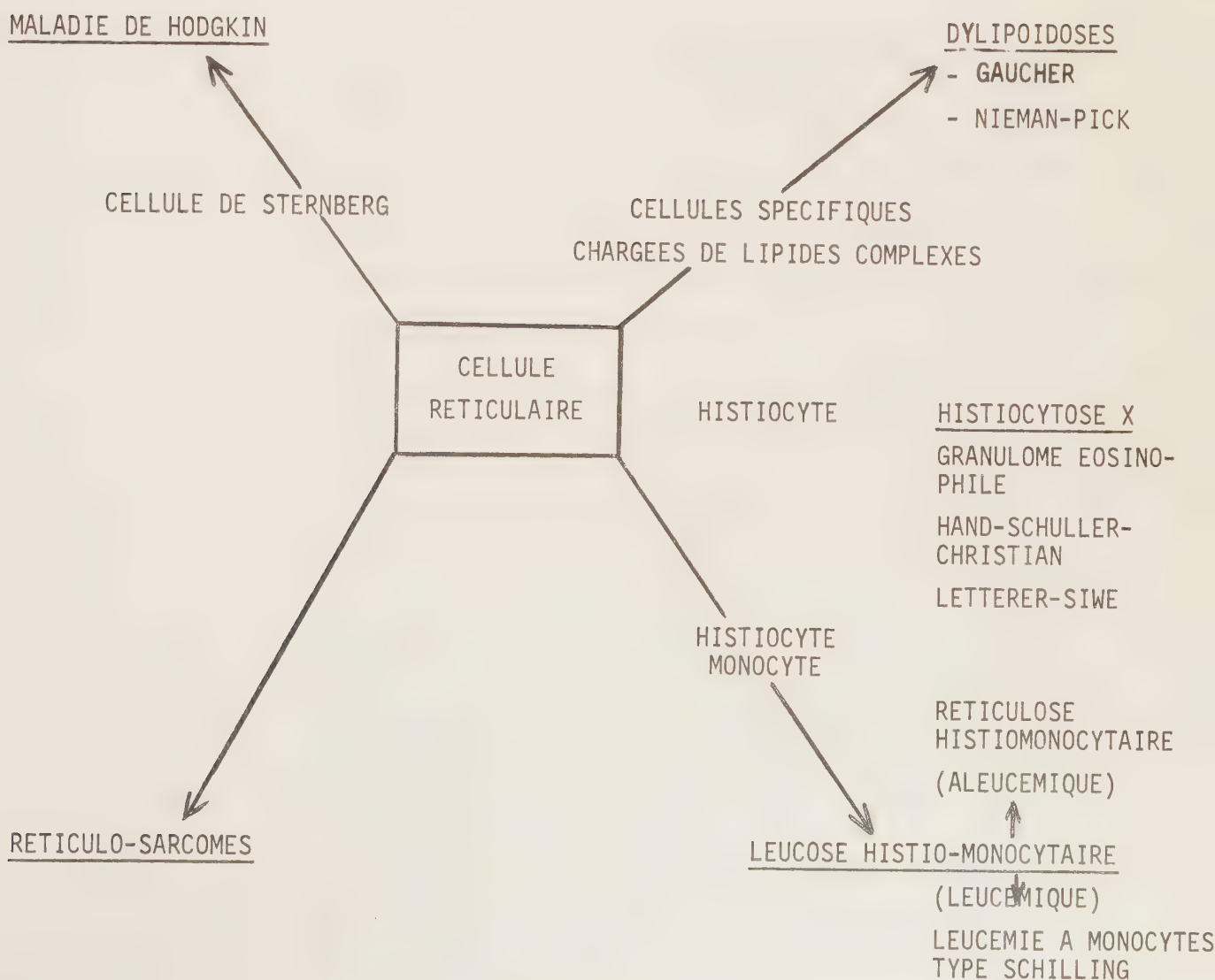
(dans NAJEAN et FAILLE -32-)

Modèles possibles pour le système des cellules-souches de la moëlle

PATHOLOGIE DU SYSTEME R.E.H.

TABLEAU IV

D'après SANCHEZ-FAYOS 1965 (43)



OBSERVATION : Annie ECO ...

L'observation présentée maintenant est celle d'une petite fille hospitalisée dès sa naissance dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de SAINT-LÔ (Docteur PHILIPPE). Elle illustre parfaitement l'un des points les plus obscurs de la pathologie du système réticulo-histiocytaire et semble particulièrement intéressante à plusieurs titres :

- Il s'agit d'une forme congénitale qui vient s'ajouter aux cas analogues de la littérature analysés dans les chapitres suivants.
- Il s'agit d'une forme à évolution favorable en raison semble-t-il, d'une thérapeutique dont c'était l'un des premiers essais dans ce domaine -avec les réserves envisagées ultérieurement-. Le recul actuel de neuf ans permet de parler de "guérison", et ce n'est pas la moindre originalité de cette observation.
- Il s'agit enfin, d'une forme hématologique particulière soulevant avec des affections voisines des problèmes nosologiques difficiles. Observation très certainement incomplète quant aux explorations biologiques et microscopiques qui pourraient être envisagées actuellement, elle garde néanmoins l'intérêt des cas-frontières à la limite de pathologies différentes d'un système cohérent. Que dans ce cas précis, le diagnostic soit finalement resté hésitant et incertain n'enlève rien à son intérêt et ne fait que mettre en évidence les lacunes qui persistent dans notre connaissance de la pathologie du système réticulo-histiocytaire.

Annie ECO... est le 9ème enfant d'une fratrie de 9. Ses parents sont bien portants, sans antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers, de même que ses frères et soeurs. L'enfant naît le premier Septembre 1964 au terme d'une grossesse sans problèmes, l'accouchement est normal, et l'enfant pèse 3.880 grammes. Mais dès la naissance, le médecin accoucheur constate l'existence d'une "dermatose" qui lui fait décider immédiatement l'hospitalisation dans le service de Pédiatrie.

A l'entrée, les signes cutanés attirent d'emblée l'attention :

- Eléments papuleux disséminés, plus nombreux sur le visage, respectant les extrémités (sauf un petit élément d'environ un millimètre de diamètre sous le gros orteil gauche).
- Leur taille est très variable, allant d'une petite tête d'épingle à de grosses papules de presque un centimètre de diamètre, à caractère nodulaire.
- Leur consistance est dure, les plus gros éléments donnant une sensation de rénitence à la palpation.
- Entre ces papules, dont certaines ont un aspect ecchymotique, existent de nombreuses pétéchies.

On note aussi dès ce premier examen l'existence d'une splénomégalie modérée : le pôle inférieur de la rate est palpable au moment des cris.

Le foie est de consistance ferme et déborde le rebord costal de trois centimètres sur la ligne médio-claviculaire.

L'état neurologique est médiocre : enfant hypotonique, cri plaintif, température à l'entrée de 34°6. Les réflexes archaïques sont présents. Le périmètre crânien est de 35,5 cm, la fontanelle est normale. En dehors des

éléments cutanés déjà décrits, la teinte générale des téguments est cyanique, cette cyanose s'accroissant sur les lèvres et les extrémités.

Le reste de l'examen est normal.

Le diagnostic de réticulose congénitale est évoqué sur l'aspect des éléments cutanés (papules ecchymotiques et pétéchies) et l'existence d'une hépatosplénomégalie.

L'hémogramme fait le 2 septembre apporte de nouveaux éléments :

- La lignée blanche compte 141.000 leucocytes/mm³
 - o 131.000, soit 93% de l'étalement sont des cellules atypiques (aucun lymphocyte ou monocyte normal). Ce sont "des cellules souches parmi lesquelles il n'existe que de rares promyélocytes neutro. Le diagnostic de réticulose (LETTERER-SIWE) -forme du nouveau-né de la réticulose histio-monocytaire de CAZAL- est le plus vraisemblable. Une leucose congénitale est possible".
 - o 7.000, (soit 5%) sont des polynucléaires neutrophiles normaux.
 - o 3.000 (2%) des éosinophiles.
- La lignée rouge compte 5.300.000 hématies/mm³, (taux d'Hémoglobine à 19 g et anisochromie). Il y a une importante érythroblastémie (8 érythroblastes pour 100 Globules blancs soit 12 000 érythroblastes par mm³) et réticulocytose (300.000 réticulocytes par mm³).
- Il y a 19.000 plaquettes/mm³.

Le même jour est pratiquée une première étude de la coagulation :

- Temps de saignement et temps de coagulation par les méthodes usuelles dans les limites de la normale.
- Taux de prothrombine = 22%

- Accélérine : Témoin 30"

Malade 39" soit 56%

- Convertine : Témoin 37"

Malade 45" soit 63%

La recherche qualitative de sang dans les selles est positive et le restera, confirmant l'existence d'un syndrome hémorragique. Il n'y a cependant pas d'autres manifestations de ce syndrome (et en particulier pas d'hématurie).

Une large biopsie cutanée est faite au niveau du flanc gauche le 4 Septembre et adressée au Professeur LAUMONIER, (C.H.U. ROUEN) en même temps que des lames de moëlle osseuse et de sang périphérique.

Le myélogramme interprété par le laboratoire de l'hôpital montre "86% d'éléments mononucléés qui appartiennent à la même lignée : éléments à chromatine perlée, lâche. Les noyaux nucléolés sont souvent encochés, le cytoplasme rarement limité à une mince bande cytoplasmique. Cellules réticulaires - Moëlle envahie".

Le professeur LAUMONIER confirme :

"1° - Le nodule cutané est recouvert par un épiderme normal. La lésion se développe aux confins du derme et de l'hypoderme. Elle est faite d'une infiltration massive du tissu conjonctif et adipeux par des éléments monomorphes, riches en monstruosité nucléaires et pourvus d'un noyau hypertrophique poussiéreux et d'un protoplasme clair. Ce sont les caractères histologiques typiques d'une réticulose maligne cutanée.

2° - Le myélogramme montre a côté de quelques érythroblastes inégaux et de myélocytes une multitude de cellules à protoplasme clair avec quelques fines granulations azu-

rophiles.

Ce sont les caractères d'une réticulose histio-monocytaire avec une nette prédominance des éléments monocytoïdes dans la moëlle. (A noter que l'identification précise des cellules sanguines est rendue difficile par la rétraction trop poussée des cellules). Quelques éléments de même nature sont observés dans le sang périphérique."

L'étude radiologique du squelette osseux complet, et le cliché pulmonaire permettent d'éliminer toute localisation osseuse ou pulmonaire. Il n'existe pas d'anomalies du fond d'oeil.

L'évolution dans les jours qui suivent va confirmer la gravité de la maladie et laisse prévoir à brève échéance une issue fatale :

- L'aspect "dermatologique" du début devient plus bâtarde, sans doute estompé par l'aspect "hématologique". Les taches sont plus diffuses (surtout au niveau du visage) et leur aspect ecchymotique s'accroît (vaste ecchymose sur la paupière inférieure droite). De nouvelles pétéchies apparaissent dans des territoires jusque là indemnes (paumes des mains, menton).
- Le syndrome hématologique reste inchangé, comme le confirment les hémogrammes faits successivement (tableau V).
- Des signes infectieux apparaissent très rapidement : L'alimentation est commencée dès le 2 Septembre (sérum glucosé,

puis lait PENNAC), mais les selles deviennent molles, puis franchement liquides (la coproculture mettra en évidence un staphylocoque pathogène) en même temps que la fièvre apparaît ainsi que des vomissements dès le 6 Septembre. Alors que les culots urinaires du 2 et du 4 Septembre sont normaux, ceux du 7 et du 8 puis du 9 révèlent une leucocyturie élevée (mais toujours pas d'hématurie) et une albuminurie.

- L'hépatosplénomégalie s'accroît pendant ce temps : le foie reste de dimensions modérées (4 cm sur la ligne médio-claviculaire - Débord franc vers la gauche). Dès le 4 Septembre, le pôle inférieur de la rate est à mi-chemin entre le rebord costal et la crête iliaque. A partir de ce moment leur volume n'augmentera plus (influence du traitement ?).

Dans cette première semaine, l'enfant reçoit :

- 1/2 ampoule de vitamine K1, le 2 septembre,
- un traitement corticoïde à haute dose dès le 5 Septembre (15 puis 20 mg de Cortancyl par jour),
- un traitement antibiotique à partir du 8 Septembre (Pénicilline 1 MU/jour et streptomycine 0,10g/jour).

Le 9 Septembre, l'enfant est transférée à l'Hôpital PARROT à BICETRE dans le Service du Professeur ALAGILLE.

L I G N E E R O U G E				L I G N E E B L A N C H E			PLAQUETTES
ERYTHRO- BLASTES	RETICULO- CYTES	HEMATIES	Hb	POLY- NEUTRO	POLY- EOSINO	CELLULES ATYPIQUES	
2-9 12.000	300.000	5.300.000	19	7.000	3.000	131.000	19.000
5-9 3.000	760.000	5.500.000	19	7.000	3.000	82.000	25.000

D E B U T		T R A I T E M E N T			C O R T A N C Y L		
7-9 6.000	270.000	5.400.000	18	5.000	1.200	113.000	24.000
8-9 8.000	?	5.100.000	18	12.000	1.000	81.500	21.000
10-9 ?	42.000	4.200.000		2.900	2.900	77.000	20.000

V.S. = 102 première heure

T A B L E A U V

Les Hémogrammes de la période néo-natale
(avant la première injection de Velbé)

EVOLUTION CLINIQUE

1. Localisations cutanées

- Jusqu'au début du traitement par la Vincaléucoblastine, l'éruption garde les caractères déjà décrits. Dès les premières injections elle régresse spectaculairement et disparaît complètement en une quinzaine de jours.

Cependant, quelques nouveaux éléments apparaissent en une seconde poussée à partir du 25 Septembre sur la face antérieure de la région thoraco-abdominale, en arrière des pavillons des oreilles, sur les deux joues et sur le front : il s'agit d'éléments de un demi-centimètre de long, sur un millimètre de large, un peu saillants, de couleur café au lait, évoquant un xanthélasma. Ces éléments, trop durs pour être des xanthomes, dont ils n'ont d'ailleurs pas la teinte chamois (Docteur ROBINEAU 15 - 10 - 1964) font penser à des microcalcifications (comme dans l'épithélioma calcifié de MALHERBE).

Une nouvelle biopsie cutanée est faite sur ces éléments apparus secondairement : "L'épiderme est normal. Dans le derme profond et l'hypoderme, il existe une prolifération cellulaire dense et monomorphe faite de cellules à noyaux arrondis ou allongés parfois à contours irréguliers, à cytoplasme souvent bien visible et clair. Cette prolifération dense dans l'hypoderme et le derme profond devient de plus en plus clairsemée dans le derme superficiel. On y voit quelques mitoses, mais il n'a pas été retrouvé de cellules xanthomateuses. Par contre, il existe un petit territoire calcifié étroit allongé parallèlement à la surface et situé immédiatement sous l'épiderme, correspondant vraisemblablement à la lésion d'aspect xanthomateux observée cliniquement.

En résumé : infiltration des plans cutanés profonds par une prolifération de caractère histio-monocytaire histologiquement, avec une petite calcification sous-épidermique." (Dr COCHARD).

Ces lésions -première et deuxième poussées- laisseront comme cicatrices de petites taches blanches dépigmentées légèrement déprimées (varicelliformes) qui persistent encore en septembre 1973.

2 - L'hépatosplénomégalie

- Elles restent inchangées pendant le séjour à l'Hôpital
PARROT : le foie déborde de trois centimètres le rebord costal sur la ligne médioclaviculaire, le pôle inférieur de la rate est largement perçu. Une ponction -biopsie hépatique- est faite le 22-10-1964 : "parenchyme hépatique normal ne présentant en particulier aucune infiltration leucosique ou réticulaire" (Dr COCHARD).

Parmi les examens complémentaires faits, on note :

- réactions dites de floculation normales (thymol test, GROS ; HANGER ; KUNKEL Zinc et KUNKEL Phénol)
- Cholestérol à 2,05 grammes
- Transaminases S.G.P. : 10 unités
- Electrophorèse des protéides : normale.

3 - Adénopathies

- L'examen clinique met en évidence de petites adénopathies axillaires et inguinales sans caractères cliniques particuliers. Ces adénopathies disparaîtront secondairement.

4 - Localisation méningée

- L'examen neurologique d'entrée est normal, mais le 14 Septembre, une localisation méningée est évoquée en raison de l'attitude en opisthotonos de l'enfant. La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien légèrement trouble avec 25 "éléments" par millimètre cube et une albuminorrachie à 0,35 grammes (culture stérile).

Une seconde ponction lombaire du 24-9 précise les premiers résultats :

- . 0,55 grammes d'Albumine
- . 18 éléments par millimètre cube
- "Nombreux éléments lysés, et élément anormaux semblables à ceux du sang et de la moëlle (éléments monocytoides anormaux)"

Une nouvelle ponction lombaire faite le 6-10 après trois injections de Vincalécoblastine (2,75 mg) montre :

- . liquide céphalo-rachidien eau de roche.
- . Deux éléments.
- . 0,25 g d'Albumine.

5 - Les autres signes cliniques

- Les troubles digestifs (vomissements et diarrhée) existant dès la naissance persistent pendant toute la durée du séjour à Bicêtre.

Le transit oesogastrique pratiqué le 16-9 est normal.

Les quelques coprocultures faites montrent des germes divers ou restent stériles : il est difficile d'évoquer une infection particulière.

La courbe pondérale est de mauvaise qualité (3.700 g à l'entrée, 3.960 à la sortie), mais dès la troisième injection de Vincalécoblastine, les vomissements disparaissent, et l'alimentation normale est possible

vers la fin du séjour.

- Il n'existe aucune anomalie pulmonaire ou osseuse (clinique ou radiologique).

EVOLUTION DU SYNDROME HEMATOLOGIQUE

1 - Le sang périphérique

- Les tableaux VI et VII résument l'évolution sous l'effet du traitement :

- . Retour de la leucocytose à la normale en 15 jours, avec réduction du pourcentage des éléments anormaux, puis apparition d'une leucopénie transitoire thérapeutique.
- . Disparition de la thrombopénie dans les mêmes délais, avec normalisation des tests explorant la coagulation.
- . Apparition d'une anémie nécessitant une transfusion le 15-10 (100 cc de sang A positif).

- Le syndrome hémorragique initial (pétéchies, ecchymoses, moelena) disparaît progressivement et l'étude de la coagulation devient définitivement normale le 29-9-64 (T.S et T.C, taux de fibrinogène, rétraction du caillot, lyse des euglobulines, temps de Thrombase, temps de Quick, dosage des facteurs V, VII, et X, II, VIII et IX).

2 - La moëlle

- Le tableau VIII résume l'évolution de la moëlle suivie jusqu'en Septembre 1971 (date du dernier myélogramme).

- Les premiers myélogrammes montraient un envahissement médullaire massif par des "cellules-souches de type histiomonocytaire" (laboratoire de l'hôpital de Saint-Lô), "cellules réticulaires" (Professeur LAUMONIER), "cellules de genre monocytes anormaux" (laboratoire de l'hôpital PARROT). Alors que la rémission clinique est obtenue très rapidement, ainsi que la normalisation du sang périphérique, il reste 48% de ces éléments après un mois de traitement, dans la moëlle, et encore 20% le 13-7-1965. On compte sur le myélogramme du 12-1-66, 32% de "monocytes" qui sont peut-être des formes mûres des cellules précédemment décrites. La rémission complète n'est obtenue qu'en JUILLET 1966, après 22 mois de traitement.

- Le diagnostic retenu à Bicêtre sur cet aspect du myélogramme montrant "des cellules de grande taille du genre monocytes anormaux, avec une réaction myéloïde assez importante" est celui de "leucose ou réticulose type NAEGELI".

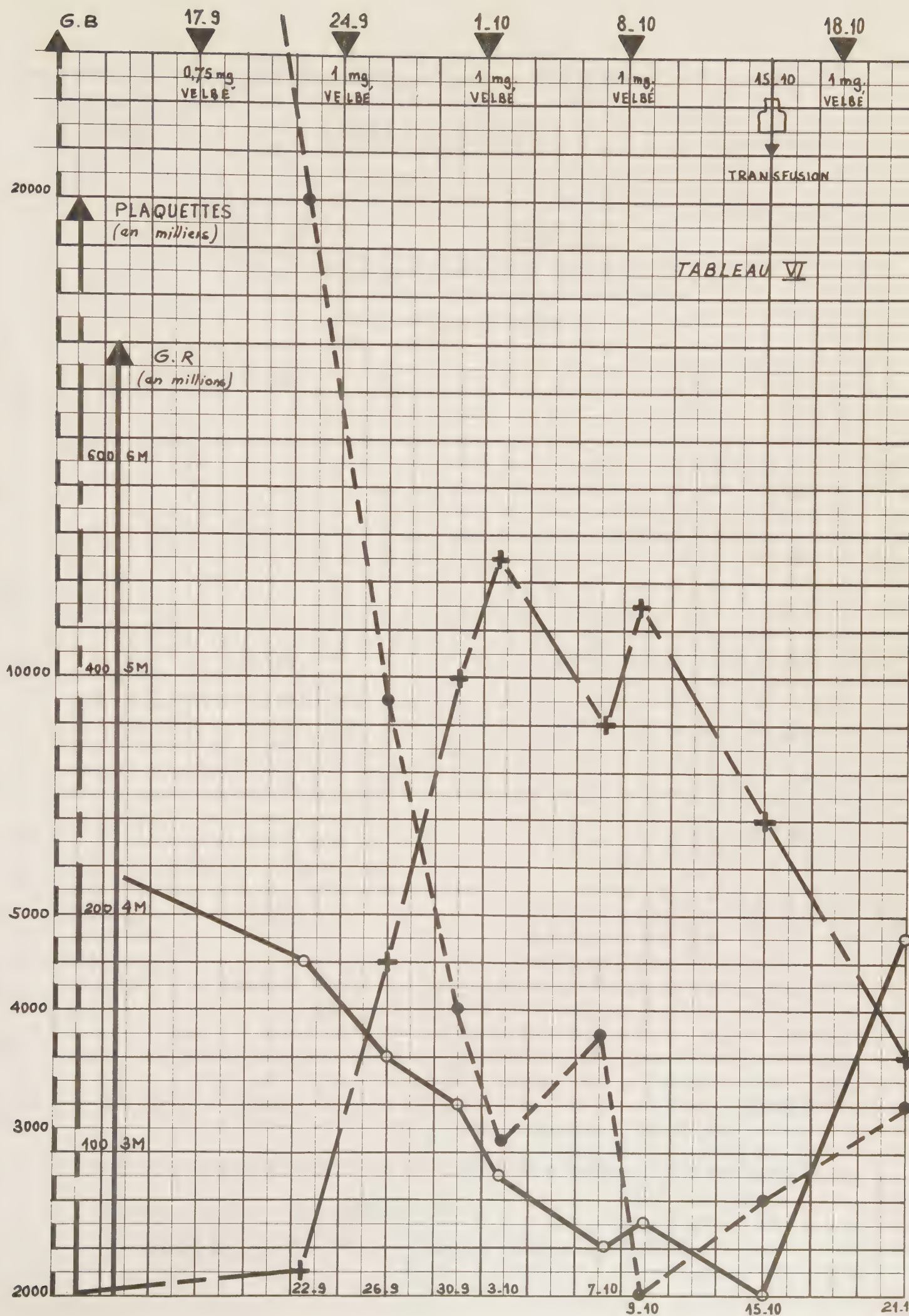
Malheureusement les lames initiales ont été égarées, et il ne reste de cette période que les compte-rendus écrits -parfaitement concordants- des trois anatomo-pathologistes qui ont examiné les coupes, selon la coloration classique du May-Grunwald-Giemsa. Aucune étude cytochimique ou enzymologique n'a été effectuée.

Une étude chromosomique a été faite le 6-10-64 par le Professeur LEJEUNE (Enfants malades) :

- . Moëlle : 3 cellules normales
- . Sang : 1 cellule aneuploïde à deux chromosomes excédentaires. Cette étude n'a pas été renouvelée.

Pendant cette période, outre le traitement Vincaléu-
blastine-Prednisone, l'enfant a reçu :

- . 4 injections d'une demi - ampoule de vitamine
K1 (les 10-9, 24-9, 12-10, 22-10),
- . une antibiothérapie sous forme de Pénicilline-
Streptomycine en perfusion jusqu'au 13-10,
puis Tétracycline per os associée à Abiocine
et Mycostatine.
- . Gardénal et Stérogyl.



	GLOBULES ROUGES (Millions)	L I G N E E B L A N C H E						PLAQUETTES
		NUMERATION	FORMULE (%)					
			F. Anles	Monocytes	PN	E	L	
VLB 22-9 VLB	3,8	20.000	80		10		10	50.000
26-9	3,4	9.600	75		10	1	14	185.000
30-9 VLB	3,2	4.000	18		5	2	73	400.000
3-10	2,9	2.900	0	6	14		80	50.000
7-10 VLB	2,67	3.800	0	3	8		79	365.000
9-10	2,76	2.000	0	3	17		80	452.000
14-10	2,44	2.400	0	1	12		87	265.000
17-10 VLB	3,98	5.400	0	0	25		72	401.000
21-10	3,9	3.200	0	0	?		?	110.000

TABLEAU VII

Evolution du SANG PERIPHERIQUE pendant le séjour à BICETRE.

		1964			1965		1966		1967		1969	1970		1971	
		7-9	10-9	8-10	15-2	13-7	12-1	7-7	26-1	27-6	28-5	14-5	20-11	20-3	8-9
GRANULEUX MYELOBLASTES		0	5		6	0	2	2	2	3	5	7	3	1	3
NEUTRO															
PM		0	0	0	0	0	2	2	4	0	1	0	0	0	5
M		5	25	5	31	14	6	10	12	13	47	38	26	21	12
MM		1	12	8	4	12	13	15	16	9	8	25	13	29	11
PN		7	1	15	10	23	16	20	18	29	5	17	26	35	22
EOSINO															
M		0	0	1	1	2	1	1	1	3	3	2	1	3	1
PN		1			3	2	2	2	2	5	2	2	0	4	2
BASO															
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LIGNEE ERY- THRO BLASTIQUE (% cellules blanches)		5	4	21	65	20	25	29	11	30	57	17	18	15	21
LYMPHOCYTES		0	0	0	14	27	2	20	31	29	20	9	19	5	19

(Suite TABLEAU VIII)

	1964			1965		1966		1967		1969	1970		1971	
	7-9	10-9	8-10	15-2	13-7	12-1	7-7	26-1	27-6	28-5	14-5	20-11	20-3	8-9
PLASMOCYTES	0	0	0	0	0				1	2	0	3	1	1
CELLULES ANOR- MALES dites RE- TICULAIRES HIS- TIOCYTAIRES MO- NOCYTOIDES	86	53	48	27	20				Ex- cep- tion- nel- les.	5	7			
MONOCYTES	0	0	0	1	0	32			8	2	1	2	1	
MEGA-CARYOCYTES	0	0	?	Assez Nbx	Pau- vre	N	N	N	N	N	N	N	N	N

TABLEAU VIII

MYELOGRAMMES

EVOLUTION ULTERIEURE

La rémission clinique obtenue par la Vincaléucoblastine est complète au retour d'Annie dans le service de Saint-Lô, le 23 Octobre 1964 :

- Tous les signes cutanés ont disparu.
- La localisation méningée a totalement régressé (P L normale).
- Les troubles digestifs ont cessé, permettant de nouveau une alimentation normale.
- Il n'y a plus d'hépatosplénomégalie, et l'état général est satisfaisant.

Le syndrome hématologique s'est atténué sous l'effet du traitement, mais cette rémission est loin d'être absolue. (Voir Tableau VII).

La surveillance de la maladie dans les années qui vont suivre va donc porter sur ces deux éléments clinique et hématologique :

- Clinique d'une part, pour dépister l'apparition (ou la ré-apparition) de manifestations cutanées, de signes respiratoires, de douleurs osseuses, d'une hépatosplénomégalie ou d'une polyurie. A cette surveillance clinique, on peut rattacher les examens radiologiques, qui -au moins au début- seront systématiquement répétés à la recherche d'une localisation squelettique ou pulmonaire, mais aussi en raison des incidences du traitement (en particulier cortisonique) sur la maturation osseuse.
- Hématologique d'autre part : évolution de la moëlle osseuse et du sang périphérique, non seulement pour surveiller l'évolutivité de la maladie en fonction du traitement, mais aussi pour s'assurer de la bonne tolérance de ce traitement quant à la lignée granuleuse.

PREMIERE PERIODE

Du 23 Octobre 1964 au 24 Février 1966, Annie va rester dans le service. Ce séjour, presque "sans histoire", comparé au drame hématologique de la période néonatale va être troublé par quelques épisodes infectieux si banals chez le petit enfant -qui plus est en milieu hospitalier :

- Trois épisodes "respiratoires" non caractéristiques (toux, infection rhinopharyngée, encombrement bronchique : râles disséminés dans les deux champs, fièvre) avec à chaque fois une image radiologique pulmonaire non systématisée : accentuation de la trame normale, traînées hilifuges, opacités floconneuses mal limitées, principalement dans le champ pulmonaire droit. Une antibiothérapie systématique est instituée pendant une dizaine de jours lors de ces trois épisodes (Mexocine en février 1965, Hexacycline en octobre 1965, Rovamycine en janvier 1966, associés chaque fois à la Mycostatine).
- Deux angines érythématopultacées traitées par Pénicilline per os en décembre 1965 et TAO et Mycostatine en février 1966 (un staphylocoque pathogène semble être en cause).
- Une gastro-entérite aiguë début juin 1966 dont le traitement diététique seul vient très vite à bout (coproculture négative).
- Une varicelle enfin début juin 1965 sans complications particulières (la corticothérapie a été arrêtée définitivement 6 semaines avant le début de la maladie).

L'apparition de troubles digestifs graves va être beaucoup plus sérieuse : à partir du 25 mars 1965, Annie vomit de plus en plus fréquemment, et de plus en

plus abondamment (sans fièvre au moins au début et sans troubles du transit). Du 10 au 17 Avril, la fièvre apparaît (38 à 39). Le traitement antispasmodique institué le 14 Avril (Aparoxal puis Primpéran) n'apporte aucune amélioration. Tout apport médicamenteux (Annie prend alors per os Stérogyl, Cortancyl, Potassion) et alimentaire est arrêté (sauf le Primpéran) : l'enfant est mise à la diète hydrique (sérum glucosé), les vomissements s'espacent et l'alimentation normale est reprise progressivement.

A l'occasion de ce fléchissement sérieux de l'état général (le bilan hématologique est cependant tout à fait normal) on refait un examen radiologique complet- squelette et poumons- qui met en évidence :

- Un aspect flou et "lavé" de la trame osseuse dans son ensemble (faible densité osseuse et trabéculations anormalement visibles).
- Un élargissement des épiphyses avec une ligne diaphysaire irrégulière, dentelée, terminée latéralement par un petit bec (extrémités inférieures du radius et du cubitus, extrémité supérieure du fémur).
- Une déminéralisation (ou non minéralisation) des diaphyses, qui sont à peine plus denses radiologiquement que les tissus mous environnants.
- Un élargissement et une incurvation concave en dedans de l'extrémité antérieure des côtes.
- Les noyaux du grand os et de l'os crochu sont présents (l'enfant a 8 mois).
- Il n'y a aucune autre anomalie osseuse pouvant faire discuter une localisation histiomonocytaire.

L'arrêt de la corticothérapie et l'apport de Calcium et de Vitamine D vont guérir progressivement ce "rachitisme" un peu particulier : un nouveau bilan

radiologique complet fait le 8-7-66, montre un épaississement des corticales diaphysaires, une bande sombre au niveau des extrémités osseuses. A un an (le 4 Septembre 1965), le poignet et la main gauche ont 9 points d'ossification (vitesse moyenne de maturation d'après les tables usuelles), 20 points à 17 mois, et 23 points à 2 ans (maturation rapide).

Pendant toute cette période, le développement de l'enfant se fait normalement :

- staturo-pondéral et périmètre crânien (tableau IX)

- Psycho-moteur :

- . Premier sourire à 2 mois
- . Tenue de tête à 6 mois
- . Tient assise à 7 mois 1/2
- . "Papa-Maman" à 7 mois 1/2
- . S'assied seule et se tient debout à 9 mois
- . Marche en lui tenant la main à 1 an

- Dentition :

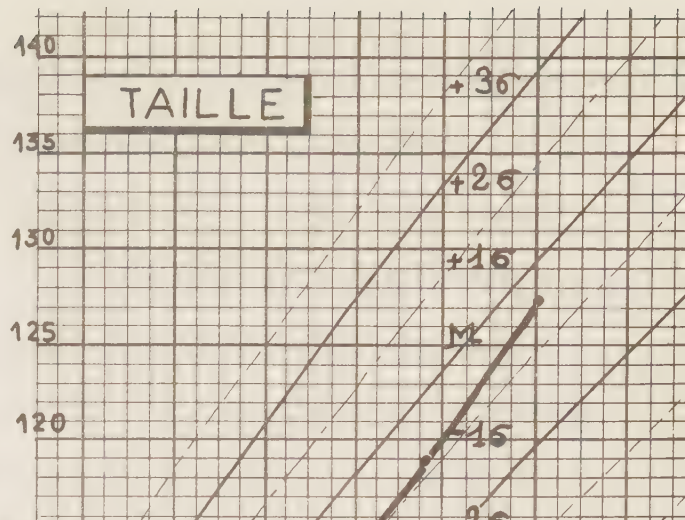
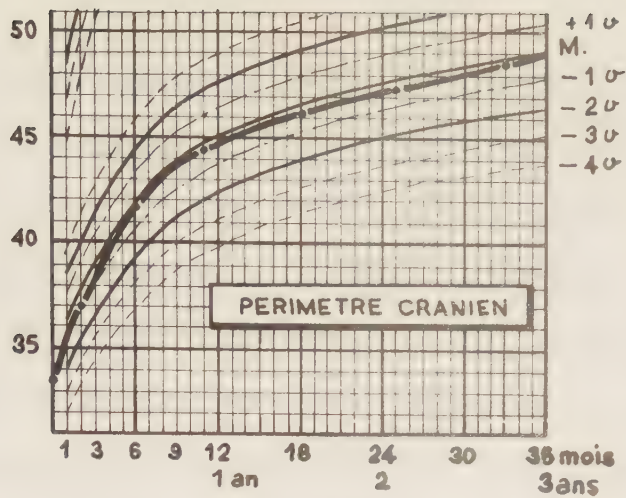
- . 1 dent à 10 mois, 2 à 11, 4 à 1 an, 6 au 13ème mois.

Cette évolution favorable permet la première sortie de l'enfant, qui est confiée à sa famille le 24 Février 1966 : elle a 18 mois.

SECONDE PERIODE

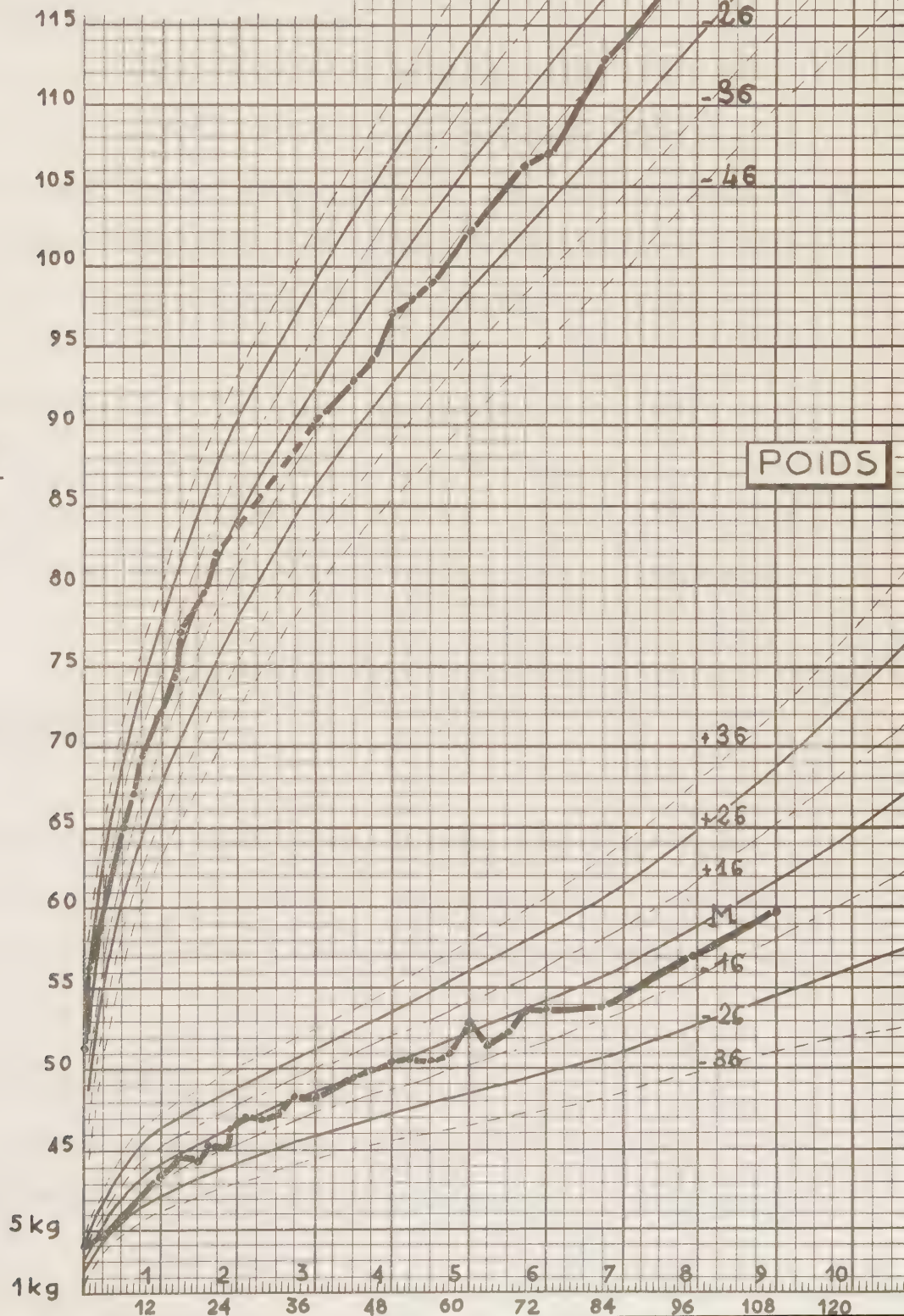
(Ce découpage est évidemment très artificiel, mais à partir de ce moment, les séjours d'Annie dans le service ne sont -théoriquement- qu'épisodiques, en fonction des injections régulières de Vincalécoblastine).

Le premier essai de vie familiale se termine pourtant très vite :



TABEAU IX

*Courbes de
TANNER et
WHITEHOUSE*



l'enfant rentre à l'Hôpital le 1er mars 1966 car depuis 2 jours, son état général a brusquement fléchi, une éruption érythémato-papuleuse importante est apparue (surtout sur le thorax) ainsi qu'une fièvre à 39°... Tout rentre dans l'ordre rapidement. Plusieurs épisodes analogues motiveront ainsi des "vacances" un peu prolongées dans le service : outre quelques éruptions fébriles du même genre et autres angines ou pneumopathies, il y aura le 4 Juillet 1966 une chute du berceau : fracture de l'extrémité inférieure du tibia droit (consolidation dans les délais habituels) puis le 5 Septembre 1969, une brûlure assez étendue (estimée à 10 à 15% de la surface corporelle à l'entrée) provoquée par un seau d'eau bouillante à la maison ! Ces brûlures assez superficielles sur les faces antérieure et postérieure du thorax cicatrisent très vite sans complication. A aucun moment l'examen clinique n'a mis en évidence d'adénopathies ou d'hépatosplénomégalie, ni d'éléments cutanés douteux. L'état général reste parfait et la croissance harmonieuse (tableau IX). Les radiographies pulmonaires de 1966, 1967 et 1968 sont normales, la maturation osseuse suivie sur les radiographies de poignet et main gauche se poursuit régulièrement. Annie est revue une dernière fois en juin 1972 à l'occasion d'une morsure de chien : l'examen clinique est parfaitement normal. Aucune surveillance particulière n'a été envisagée depuis.

SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE

La forme hématologique particulière de cette observation a imposé une surveillance rigoureuse de la moëlle et du sang périphérique, surveillance d'autant plus nécessaire étant donné le risque aplasiant de la thérapeutique utilisée.

1 - Les myélogrammes

Le tableau VIII présente les comptes-rendus des myélogrammes à raison de deux ou trois par an jusqu'en 1971. Plusieurs remarques s'imposent :

- Les cellules anormales initiales persistent dans la moëlle bien après la rémission clinique, puisqu'on en compte encore 7% le 14-5-70, date à laquelle cesse le traitement par la Vincaléucoblastine. Leur réapparition après un an de "rémission" (Janvier 1966 - JUIN 1967) ne correspond à aucun signe particulier : l'état général de l'enfant était à ce moment parfait, et son développement psycho-moteur normal.
- L'infiltration massive de la moëlle au début de l'évolution est accompagnée d'une réaction myéloïde assez importante, portant à la fois sur la lignée granuleuse et la lignée érythroblastique.
- Les mégacaryocytes apparaissent pour la première fois sur le myélogramme du 15 Février 1965 (mais la thrombopénie initiale s'est réparée très rapidement, comme déjà signalé).

2 - Le sang périphérique

La fréquence des hémogrammes est commandée par celle des injections de Vincaléucoblastine, précédées et suivies d'une étude de la numération et formule sanguine.

- La lignée rouge

. L'anémie du début s'est réparée très lentement, malgré la transfusion du 15-10-64, puisque le nombre des globules rouges ne dépasse 4 millions qu'après le 15-1-65. Le taux d'Hémoglobine oscille pendant cette période entre 10 et 12 grammes, et la lignée normoblastique médullaire est riche (le taux des réticulocytes sanguins n'a pas été calculé). En l'absence d'autres examens complémentaires, il est difficile de préciser davantage les caractères de cette anémie, dont on peut seulement dire qu'elle s'accompagne

de signes de régénération globulaire active.

. Aucune différence significative n'a été notée ultérieurement quant au nombre des hématies avant et après injection de Vincaléucoblastine pendant toute la durée du traitement.

- La lignée plaquettaire

. Après la réparation spectaculaire de la thrombopénie de début, qui semble bien liée à la mise en route de la thérapeutique, le taux des plaquettes varie d'un examen à l'autre entre des chiffres extrêmes qui varient de 72.000 à 480.000 (en moyenne autour de 200.000). Comme pour la lignée rouge, il n'y a aucun rapport significatif entre ces variations et les injections de Vincaléucoblastine.

- La lignée blanche

. L'effet leucopéniant de la Vincaléucoblastine a été remarquablement constant pendant toute la durée du traitement (jusqu'au 16 Mai 1970) puisqu'observé 59 fois pour 95 injections au total, soit dans 62% des cas.

. Du point de vue qualitatif, cette leucopénie transitoire porte à la fois sur les polynucléaires neutrophiles (62% des cas), les lymphocytes (60% des cas), et un peu moins les monocytes (47%).

. L'aspect quantitatif est plus difficilement interprétable, la variation portant sur trois à cinquante pour cent des éléments comptés : les différences les plus importantes en chiffres absolus concernent les neutrophiles (quelques centaines à quelques milliers d'éléments par mm^3), ce qui est remarquable chez l'enfant, alors que la diminution des lymphocytes et des monocytes ne dépasse jamais mille éléments par mm^3 . Mais il est impossible de faire la part des variations "spontanées" de l'hémogramme (même à seulement quelques jours d'intervalle entre chaque examen).

- Les cellules "monocytoïdes" identiques à celles de la moëlle persistent dans le sang, où elles réapparaissent par "poussées" successives (toujours en petit nombre) jusqu'en Octobre 1966. On ne peut que constater leur ressemblance morphologique avec les cellules de la lignée monocyttaire qui ne présente par ailleurs aucun caractère particulier : le taux des monocytes varie de 0 à 20% des globules blancs (de 0 à 2.000 Monocytes en chiffres absolus) Tableau X.

TABLEAU X

Cellules "atypiques" "monocytoïdes"

----- Monocytes

3000

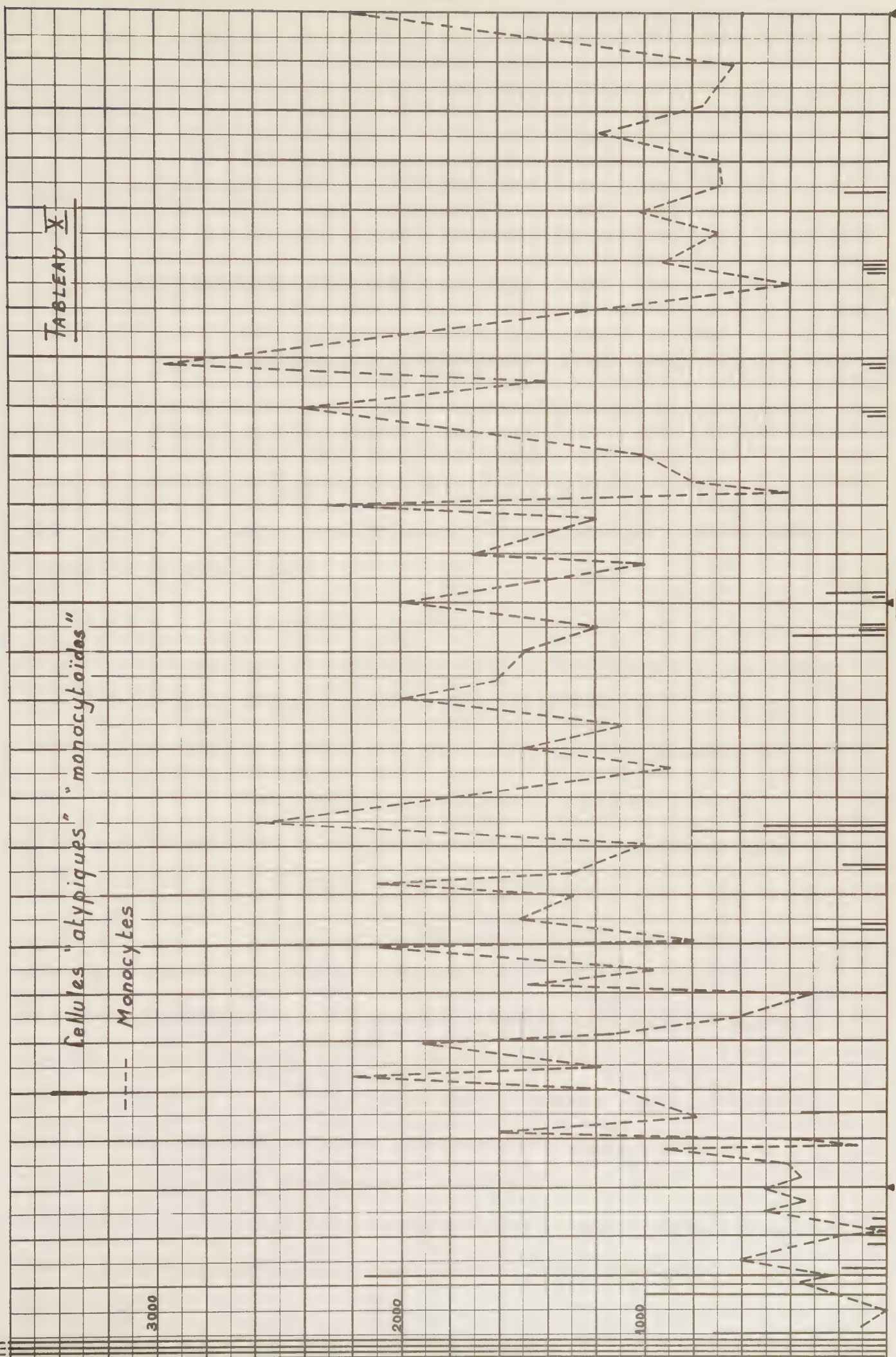
2000

1000

1965

1966

1967



TRAITEMENT

LA VINCALEUCOBLASTINE :

Protocole suivi (tableau XI)

- La dose initialement prévue est de 1 mg par injection quelque soit le poids de l'enfant. La Vincaléucoblastine est injectée par voie intraveineuse stricte (risque de nécrose dans le cas d'une effraction hors de la veine), entre deux injections de soluté glucosé isotonique au début, puis dans la tubulure d'une perfusion de soluté glucosé isotonique accélérée après l'injection du produit actif.
- La périodicité est de une semaine au début du traitement, en fonction des résultats de l'hémogramme et de l'amélioration clinique obtenue. Après l'injection du 4 février 1965, elle est portée à 12 jours, puis à trois semaines à partir du 18 Novembre 1965, et 1 mois après le 26 Novembre 1966.
- La surveillance du traitement a déjà été envisagée : clinique et surtout hématologique (hémogrammes systématiques avant et après chaque injection, myélogrammes à intervalles réguliers).
- L'efficacité du traitement est jugée sur l'amélioration clinique et hématologique. Après la période initiale où la dose utilisée a été de 0,30 mg/Kg par semaine, le traitement d'entretien a été poursuivi avec des posologies réelles diminuées (espacement des injections et augmentation du poids de l'enfant). La seule contraindication initialement prévue à l'injection était l'apparition d'une leucopénie inférieure à $3.000/\text{mm}^3$, l'arrêt de la thérapeutique provoquant théoriquement une remontée de la formule blanche en 7 à 14 jours. Dans le cas présent l'efficacité de la Vincaléucoblastine a été remarquable, très rapidement, et le recul de 9 ans permet actuellement de parler de "guérison".

PREONISONE

10 mg/Kg.

VINCALEUCOBLASTINE

TABEAU XI

TRAITEMENT

1965

1966

1967

1968

1969

1970

Les incidents

La tolérance a été dans l'ensemble bonne. Il faut toutefois noter plusieurs incidents marquants :

- L'injection du 14 Septembre 1965 provoque pour la première fois un malaise général intense avec torpeur, vomissements et augmentation brutale de la température (39 à 40 pendant 48 heures) -tout rentre dans l'ordre très rapidement, mais l'enfant reste fatiguée-. Surtout la lignée granuleuse réagit plus brutalement que lors des injections précédentes : 11.000 leucocytes avant Vincaléucoblastine, dont 5.000 polynucléaires neutrophiles, 5.400 après, dont 2.000 polynucléaires. En fonction des hémogrammes ultérieurs, on attend le 22 Octobre pour faire une nouvelle injection, dont la posologie est ramenée à 0,75 mg (le nombre des polynéutro est de nouveau à 5.000 le 21 Octobre). Les 7 suivantes seront également de 0,75 mg, toutes parfaitement tolérées, et la dose de 1 mg est reprise le 13 Mai 1966 (0,75 mg une nouvelle fois le 18 Juillet pour la même raison).
- Dans la suite, une réaction clinique analogue sera très souvent constatée en particulier pendant tout le premier semestre 1969 (l'enfant pèse alors entre 15 et 20 Kg, et la dose de 1 mg paraît bien faible par rapport à celle du début !). La tolérance hématologique restant parfaite, la posologie est maintenue à 1 mg.
- La tolérance générale et la maniabilité de ce produit ont permis la thérapeutique ambulatoire utilisée à partir de Mars 1966, le séjour de l'enfant se réduisant à 3 - 4 jours pour chaque hospitalisation en fonction de la surveillance

hématologique et de l'injection prévue, sauf évidemment complication intercurrente.

L'arrêt du traitement

La rémission clinique de la maladie a été très rapide, la rémission hématologique beaucoup moins, mais est indiscutable dès Juillet 1966 (myélogramme normal le 7 Juillet). L'arrêt du traitement envisagé en Janvier 1967, n'est en fait décidé que le 16 Mai 1970. En début de traitement l'enfant a 17 jours et pèse un peu plus de 3 Kg, elle reçoit 1 mg de Vincaléucoblastine par semaine.

En fin de traitement, elle a presque 6 ans, pèse 19 Kg, et reçoit toujours 1 mg de Vincaléucoblastine mais par mois, ce qui représente sans aucun doute une diminution progressive de la dose efficace... La dose totale aura été de 91,50 mg.

LA PREDNISONE

est associée à la Vincaléucoblastine au début du traitement :

- 15 mg le 5 Septembre 1964, puis 20 mg à partir du 6.
- Puis 10 mg par jour après la première injection de Vincaléucoblastine.
- 5 mg par jour à partir du 24 Octobre 1964.
- Puis 5 mg tous les deux jours après le 26 Janvier 1965.
- Arrêt définitif le 14 Avril 1965.

L'association Vincaléucoblastine/Prednisone a eu dans cette observation une efficacité pendant la phase aiguë de la maladie. Les troubles signalés de la croissance osseuse ont régressé normalement à l'arrêt de la corticothérapie.

Accessoirement, il faut signaler qu'une antibiothérapie systématique avait été associée à la corticothérapie (0,20 g de Tétracycline, plus Mycostatine et Abiocine). Chaque épisode infectieux ultérieur a été traité par antibiothérapie.

LA MALADIE DE LETTERER-SIWE CONGENITALE

HISTORIQUE - EVOLUTION DES IDEES

LETTERER en 1924 (124), présente la première observation de ce qu'il nomme la "réticulose aleucémique", chez un nourrisson de six mois. Le tableau est en effet celui d'une leucémie : hépatosplénomégalie, adénopathies généralisées, éruption cutanée particulière accompagnée de purpura, pneumopathie, profonde altération de l'état général et évolution mortelle en 11 semaines. Mais il ne trouve pas de cellules anormales dans le sang circulant. La moëlle est caractéristique par la prolifération de cellules histiocytaires, mais les lignées normales ne sont pas atteintes.

SCHULTZ, WERMBTER et PUHL décrivent la même année un cas analogue, qu'ils présentent également comme syndrome prolifératif du système réticulo-endothélial.

AKIBA puis KRAHN en 1926 (119), GUIZETTI en 1931 (107) présentent trois nouveaux cas. SIWE en 1933 (179) publie une observation personnelle qu'il compare aux cinq cas précédemment décrits, en regroupant les signes communs : manifestations cutanées, pulmonaires et osseuses, absence de cellules anormales dans le sang, atteinte hépato-spléno-ganglionnaire et médullaire (organes hématopoïétiques). Il considère cette nouvelle entité clinique comme l'expression d'une hyperplasie généralisée du système réticulo-endothélial.

En 1936, ABT et DENENHOLZ (55) font la synthèse des éléments du nouveau syndrome (en écartant d'ailleurs de leur étude des cas retenus trois ans auparavant par SIWE) et intitulent leur publication "Maladie de LETTERER-SIWE", dont ils proposent des critères de classification.

1 - Cliniques :

- Début dans la première enfance et exclusivement chez le nourrisson, caractère ni héréditaire, ni familial.
- Tableau sévère de maladie aiguë, fébrile, sans rapport avec une infection (détiologie inconnue).
- Splénomégalie avec hépatomégalie variable (qui peut être importante).
- Intumescence ganglionnaire faite d'adénopathies généralisées, indolentes, modérées, dont l'origine ne semble pas être infectieuse.
- tendance hémorragique constante, essentiellement manifestée par des pétéchies.
- possibilité de tumeurs osseuses.
- manifestations pulmonaires dont la traduction radiologique est une opacité réticulo-nodulaire.

2 - Evolutifs :

- Evolution progressivement aggravée, fatale en quelques semaines ou quelques mois.

3 - Hématologiques :

- anémie secondaire de type non régénératif.
- leucocytose habituellement normale, sans augmentation nette des mononucléaires.
- thrombopénie fréquente mais non constante.

4 - Anatomo-pathologiques (et histologiques) :

- augmentation du nombre des macrophages (à la ponction splénique) sans surcharge lipidique, hypertrophie généralisée retrouvée dans de nombreux organes à l'autopsie.

Il faut peut-être attribuer à BEDFORD en 1930 (65), la première publication de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale :

- Il s'agit d'un garçon, 2ème enfant né au terme d'une grossesse normale. Pas d'antécédents familiaux particuliers.
- Eruption cutanée constatée dès la naissance : pustules hémorragiques, certaines lésions étant surélevées, d'autres croûteuses.
- Le lendemain, signes pulmonaires, sans doute en rapport avec une infiltration pulmonaire constatée à l'autopsie.
- Signes osseux : fractures costales spontanées, nombreuses zones de raréfaction des os longs et plats avec épaissement du périoste.
- Fièvre élevée en général, rate palpable, foie de volume normal, pas d'adénomégalie.
- Sang : anémie modérée (3.900.000 G.R. avec 90% d'hémoglobine). Plaquettes et leucocytes en nombre normal, pas de cellules anormales.
- Décès le 17ème jour.

Après avis de plusieurs anatomo-pathologistes, constatant l'existence d'une tumeur du thymus, BEDFORD conclut à un cas de carcinome congénital du thymus avec métastases généralisés : foie, poumons, os et peau (cellules tumorales de grande taille, rondes, ovales ou polygonales, à faible activité tinctoriale, à cytoplasme acidophile, à noyaux grands et vésiculeux. Certaines cellules sont en mitose, d'autres sont géantes, avec des phénomènes dégénératifs, des noyaux

De nombreux auteurs, reprenant cette observation, la considèrent comme un cas authentique de réticulo-histiocytose. D'autres, comme SACREZ, (163,242) sont frappés par la ressemblance du tableau clinique, mais l'isolent de ce cadre parce qu'il leur semble difficile d'émettre une opinion différente de celle des auteurs qui ont étudié ce cas tant cliniquement qu'anatomiquement, et avec l'avis de plusieurs anatomo-pathologistes.

Quoiqu'il en soit, les observations de cas congénitaux publiées ultérieurement -qui ne sont d'ailleurs pas très nombreuses- présentent un tableau clinique très analogue à cette description.

A la même époque, commence à être bien connu un syndrome décrit chez l'enfant plus âgé, considéré comme une maladie de surcharge des cellules du système réticulo-Histiocytaire.

Le premier cas publié semble être celui cité en 1865 par Thomas SMITH dans "Les actes de la société d'anatomopathologie de Londres". Il s'agit d'un enfant de quatre ans et demi affecté de toux rebelle, d'impétigo du cuir chevelu et de nombreuses lacunes crâniennes occipitales qui à l'autopsie paraissent comblées d'une matière jaune et molle.

HAND en 1893 (109), décrit l'observation d'un petit garçon de trois ans présentant :

- Une polyurie,
- une hépatosplénomégalie,
- des pétéchies,
- une exophtalmie,
- des lacunes osseuses du crâne
- et une importante hypotrophie.

Les lésions osseuses et pulmonaires constatées l'amènent à penser qu'il s'agit d'une tuberculose atypique.

KAY en 1905 rapporte le cas similaire d'une enfant de sept ans, SCHULLER en 1915 (170) ceux d'une fille de cinq ans et d'un garçon de seize ans, CHRISTIAN

en 1920 (78) celui d'un fille de cinq ans. Ces derniers proposent la dénomination de "dysostose cranio-hypophysaire" pour cette nouvelle maladie, mais HAND, en comparant les différents cas décrits réfute ce terme -qui implique l'origine hypophysaire de la maladie-.

Cette entité clinique dénommée "syndrome de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN" est caractérisée par la triade :

- diabète insipide,
- exophtalmie,
- lacunes crâniennes,

survenant au début de la seconde enfance, de pronostic variable mais néanmoins sévère, l'évolution vers la mort se faisant dans bon nombre des cas après des mois ou des années de maladie.

Les publications suivantes -outre les nouveaux cas décrits- ajoutent à la description un critère histologique :

- THOMSON, KUGAN, et DUM en 1925 mentionnent dans leur publication une surcharge graisseuse,
- ROWLAND en 1928 conclut à l'existence d'une dégénérescence xanthomateuse du squelette à l'origine de la maladie,
- SOSMAN en 1930 considère le syndrome de H.S.C. comme une xanthomatose normocholestérolémique, de même que PICK en 1933,
- COWIE et MAGIE en 1934 puis FREUD trouvent dans les tissus atteints une teneur élevée en lipides composés pour moitié de cholestérol,
- SMITH en 1933, considère le premier la maladie de H.S.C. comme une histiocytose lipidique.

Le critère histologique de la maladie est le granulome histiocyttaire fait de cellules "spumeuses", grandes cellules xanthomateuses chargées de cholestérol et de triglycérides. Jusqu'en 1945, cette maladie est rangée dans le cadre

des dyslipidoïdoses et des réticuloses de surcharge, aux côtés des maladies de GAUCHER et de NIEMAN-PICK.

Enfin à partir de 1925, sont décrits par ailleurs des cas de lésions isolées osseuses de type lacunaire, cliniquement isolées, caractérisées histologiquement par un granulome fait de la prolifération de cellules histiocytaires et éosinophiles. Des cas très voisins sont rapportés sous différents noms par CALVE en 1925 ("ostéochondrite disséquante" au niveau d'une vertèbre) BUSHMANN en 1927 ("vertebra plana") FINZI en 1929 ("myélome du frontal à prédominance éosinophile") MIGNON en 1930 ("tumeur granulomateuse du frontal") FRAZER en 1935 (quatre cas de "Granulome lipoïdique") SCHERRER en 1938 (deux cas d'"ostéomyélite avec réaction éosinophile"). OTANI et EHRLICH en 1940 (153) isolent quatre cas identiques qu'ils décrivent sous le nom de "granulome solitaire de l'os" et la même année, LICHTENSTEIN et JAFFE (127) individualisent cette lésion osseuse qu'ils décrivent comme une "lésion localisée, isolée, commençant à la médullaire et tendant à éroder et à s'étendre en perforant la corticale au niveau de l'os atteint".

L'aspect histologique est caractérisé essentiellement par "la présence d'agrégats compacts de type tumoral, de grandes cellules phagocytaires avec de nombreux éosinophiles disséminés" JAFFE et LICHTENSTEIN proposent pour ce type lésionnel, désigné précédemment comme une lésion inflammatoire de type granulomateux et de nature indéterminée, le terme de "granulome éosinophile de l'os".

Trois types d'affections, apparemment très dissemblables, toutes les trois maladies essentiellement de l'enfant, l'une sous une forme aiguë -considérée au moins au départ comme toujours mortelle- et atteignant le très jeune enfant, et même le nouveau-né, les deux autres sous une forme chronique atteignant l'enfant plus âgé. Un point commun cependant : la pro-

l'élément de base des lésions.

La parenté entre maladies de LETTERER-SIWE et de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN est évoqué dès 1934 par GRADY et STEWART, puis VIORI et PARENTI en 1937. En 1940 WALLGREN (188) montre que la surcharge lipidique n'est qu'un phénomène secondaire à la prolifération histiocyttaire au cours de la maladie de H.S.C., ce qui lui permet de la soustraire au cadre des dyslipoidoses. Il constate par ailleurs la présence de cholestérol dans les cellules réticulaires en prolifération de la maladie de LETTERER-SIWE. Ces deux maladies lui semblent ainsi être deux expressions - l'une aiguë chez l'enfant très jeune, l'autre plus prolongée chez l'enfant plus âgé - du même processus pathologique. HANSEN (110), la même année, puis FARBER en 1941 (91), GROSS et JACOX (106), et MALLORY (135), en 1942 pensent pouvoir rattacher à ces deux maladies le granulome éosinophile, représentant un troisième état du même processus ("états" morbides constatés successivement dans le temps chez un même malade). De nombreux cas sont publiés par la suite, et sans cesse les auteurs discutent la place nosologique de leur cas, qu'il leur est difficile - cliniquement et histologiquement - de faire rentrer dans l'un ou l'autre groupe granulome éosinophile, HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, ou LETTERER-SIWE. Ainsi sont décrites des formes atypiques, intermédiaires, des formes de transition. Il faut d'ailleurs noter que l'observation-princeps de HAND pourrait très bien être une de ces formes de transition entre ce que l'on a appelé par la suite la maladie DE H.S.C. et la maladie de L.S. : la première manifestation de la maladie fut un diabète insipide avec exophtalmie, mais l'évolution fébrile ultérieure avec diffusion des lésions (localisations osseuses, cutanées, hépatospléniques et ganglionnaires) puis la mort au bout de quatre mois relèvent bien de la maladie décrite par LETTERER et SIWE.

A la suite de WALLGREN, JAFFE et LICHTENSTEIN, MALLORY, GREEN et FARBER, de nombreux auteurs affirment l'identité des trois maladies ou syndromes, aucun

critère clinique, anatomique ou même évolutif n'étant l'apanage d'une de ces maladies. Divers noms sont proposés sans apporter de précisions sur la maladie elle-même :

- Réticuloendothéliose non lipoïdique (WALLGREN -188-)
ou non lipidique (ALERTE et LEVY -56-)
- Réticulogranulomatose (LENNERT -23 et 24-)
- Réticuloendothéliose (AVERY -58-, AMATO -196-, DOUGHERTHY -90- et d'autres)
- Xanthomatose normo-cholestérolémique (GOLDNER)
- et beaucoup d'autres encore...

En 1953, LICHTENSTEIN (128) reprend toutes les discussions précédentes, réfute les termes proposés en leur reprochant leur manque de spécificité, ou au contraire leur spécificité trop étroite, et propose -en relevant le point commun de la prolifération histiocytaire- le terme de "HISTIOCYTOSE X" : "il a l'avantage de la brièveté, et de plus, souligne la nécessité d'une recherche active et intense de l'agent étiologique, celle-ci constituant la tâche la plus urgente pour une meilleure compréhension de l'anatomo-pathologie...".

Cette position uniciste est rapidement admise par la majorité des auteurs, et d'innombrables publications, relatant des cas souvent isolés, viennent enrichir la connaissance de l'histiocytose X. Parmi celles faisant état d'un matériel important on peut citer en faveur de l'entité "Histiocytose X" :

- AVERY, MAC AFFEE et GUILD (58) qui présentent 40 cas en 1957,
- GRAVELEAU en 1960 (152) ; 9 cas personnels et revue de 139 cas mondiaux,
- OBERMANN en 1961 (152) ; 40 cas et revue de la littérature,
- SBARBARO et FRANCIS (166) ; 50 cas de granulome éosinophile en 1961

- NEZELOF et GUIBERT (148) ; 52 observations en 1963,
- AVIOLI, LASERSOHN et LOPRESTI en 1963 à propos de 10 cas personnels, revue de 180 cas de la littérature,
- TURPIN, VERON et coll. (184) en 1965 à propos de 2 cas personnels, revue de 63 cas de la littérature,
- FARRIAUX, BOURY et coll. (92) présentent 10 cas en 1970.

A propos de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale, MALLET et collaborateurs (un cas personnel -133-) font en 1965 une revue de 25 cas de la littérature. Quelques observations isolées peuvent y être ajoutées, mais leur nombre est restreint.

Ces travaux tendent soit à préciser les éléments du pronostic (NEZELOF et GUIBERT, OBERMANN...), soit à mieux définir les limites nosologiques de l'affection, en écartant de l'histiocytose X tous les granulomes éosinophiles cutanés, digestifs, urinaires d'origine parasitologique ou autre (ASHBY et coll., -57-, WEILL-BOUSSON et coll. -190-), soit encore à souligner certains traits cliniques singuliers, telle l'atteinte pulmonaire, hépatique ou ganglionnaire.

Une nouvelle étape semble être franchie dans la connaissance de la maladie lorsque TURIAF, BASSET et NEZELOF (62-63-183) en 1966 présentent l'étude en microscopie électronique des lésions cytologiques, où ils mettent en évidence la présence d'inclusions "d'apparence virale". Les travaux les plus récents, sans confirmer l'hypothèse initiale de leur nature virale, retrouvent ces inclusions, qui représentent peut-être, sinon le facteur étiologique de l'histiocytose, qui reste à découvrir, du moins l'un des meilleurs critères de l'unicité de la maladie.

Il faut cependant souligner que cette conception uniciste de l'histiocytose X, admise actuellement par la grande majorité des auteurs, n'est pas admise par tous. Ces travaux isolent la maladie de LETTERER-SIWE du cadre de l'histiocytose :

- SIWE (180) dès 1949, s'il reconnaissait une certaine unité entre ce qu'on appelait alors les "réticulo-endothélioses" de l'enfant, insistait sur la nécessité de maintenir des distinctions précises entre les différents état anatomo-cliniques que représentent ces maladies.
- C'est aussi l'opinion de SCHAFER (167) la même année, de MERMANN et DARGEON en 1955, de MERKI (141) en 1964 et d'autres.
- OTANI (154), en 1957, étudie les différences cliniques, pronostiques, et histologiques entre les trois maladies, nie l'existence de formes de passage entre ces trois états, et pense qu'il s'agit dans ces cas d'erreur d'interprétation.
- MAC GAVRAN (131), étudiant en 1960 28 cas de granulome éosinophile émet des doutes sur l'unicité des trois syndromes.
- SACREZ (164) publie en 1963, une revue de vingt deux cas étudiés entre 1952 et 1962 à Strasbourg et réfute lui aussi la conception uniciste d'une maladie "histiocytose X" : "La différence de sévérité entre les cas et l'absence actuelle de connaissances etiopathogéniques justifient à nos yeux le maintien des descriptions nosologiques classiques". Cette étude sépare la maladie de LETTERER-SIWE des réticuloses granulomateuses (HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN et granulome éosinophile) et la rapproche de différents syndromes anatomo-cliniques cohérents représentant différentes formes "malignes" des réticuloses. SACREZ (242) souligne d'ailleurs dans un article de 1964, consacré aux formes congénitales de ces maladies, "qu'il y a in-

térêt, lorsque la clinique l'impose, à isoler des entités nouvelles afin d'essayer d'introduire de la clarté dans l'étude du groupe confus des affections du système réticulo-endothélial, qui, selon toute vraisemblance, ne répondent pas à la même étiologie. Les arguments des unicistes ne nous semblent pas convaincants : nous connaissons plusieurs cas à étiologie déterminée dans lesquels on peut observer des lésions histologiques du système réticulo-endothélial analogues à celles que l'on voit dans les différentes formes de l'histiocytose X... "

- Suivant une démarche identique, un certain nombre d'auteurs, insistant sur l'aspect clinique de la maladie de LETTERER-SIWE et la gravité de son pronostic, refusent d'en faire une forme aiguë de "l'histiocytose X" et la classent parmi les réticulo-endothélioses malignes :

- . ROUSSY et OBERLING (159) dès 1934 reprennent le terme initialement utilisé par LETTERER de réticulose aiguë aleucémique (que d'ailleurs LETTERER (126) lui-même utilise encore en 1961)
- . SEZARY dans de nombreux articles (1938, 1942, 1945) -172,173,174,175,176,177- constate la présence dans le sang et dans la peau, des mêmes éléments anormaux (larges cellules monocytoïdes à noyau multilobé) et conclut qu'il s'agit d'une réticulose maligne, encore appelée "réticulémie de SEZARY" par LAUGIER et coll. en 1972 (122).
- . CATHALA et BOULENGER (77), puis J.MARIE et coll. (138) en 1941 parlent aussi d'une nouvelle variété

de réticulo-endothéliose.

- . CAZAL surtout (201-202-203-204-205-206-207-208) dont la plus récente synthèse date de 1969, définit la maladie de LETTERER-SIWE comme une forme aleucémique des réticuloses malignes.
- . LICHTENSTEIN (129) lui-même, cherchant à préciser en 1964 son concept "d'histiocytose X" distingue les syndromes de LETTERER-SIWE dus à l'histiocytose X disséminée de ceux dus à des réticuloses malignes (ou réticulo-endothélioses) ; celles-ci pouvant être ou non accompagnées de leucémies à monocytes.
- . LAUGIER (122) en 1972 classe encore la maladie de LETTERER-SIWE parmi les réticuloses malignes.

Toutes les discussions sur ces maladies aiguës reposent en fait sur des argumentations différentes :

- d'une part, la réponse anatomo-pathologique de ce tissu si ubiquitaire qu'est le système réticulo-endothélial est assez univoque, quel que soit le type d'agression en cause, et c'est le critère principal retenu par les unicistes en faveur d'une entité "histiocytose X".
- mais d'autre part, l'ignorance de l'étiologie réelle de ces maladies et par là-même l'aspect empirique des thérapeutiques utilisées avec plus ou moins de succès dans un syndrome qui reste de pronostic très sévère (et c'est surtout vrai pour les formes congénitales) donnent aux adversaires de la conception uniciste des raisons sérieuses, sinon de douter de l'existence d'une maladie unique, du moins de maintenir la possibilité de celle de plusieurs syndromes, dont les étio-

logies restent à découvrir. C'est ce que demandait déjà LICHTENSTEIN en 1953 en avançant le terme d'histiocytose X, soulignant que la découverte de l'étiologie de cette maladie était peut-être le problème le plus urgent dans ce domaine pour les années à venir.

Les publications de réticuloses congénitales ne peuvent en aucun cas apporter d'arguments à l'une ou l'autre des conceptions en présence : le cadre des réticuloses est suffisamment vague pour englober de nombreuses affections dont la lésion histologique de base est pratiquement identique, étant donnée l'unicité du mode de réponse du système réticulo-endothélial à toute agression. Mais il s'agit en fait d'un groupe disparate d'affections qui ne répondent certainement pas à une seule étiologie, et il est probablement inexact de regrouper sous le terme "maladie" de LETTERER-SIWE ce qui correspond à des "syndromes" sans doute différents. Le diagnostic des auteurs de publications de cas congénitaux est d'ailleurs porté sous des appellations diverses (autre LETTERER-SIWE) comme "réticulose histiocytaire" ou "histiomonocytaire" dite parfois "maligne" ou "histiocypathie", "réticulo-endothéliose disséminée" etc... On retrouve au niveau de ces études -souvent postérieures aux travaux des "Unicistes" et à la description de l'entité "histiocytose X"- tous les problèmes de définition qui se posent avec moins d'acuité dans les cas d'enfants plus âgés : le pronostic chez le nouveau-né, ainsi que l'absence de "formes de transition" proprement dites avec les autres syndromes, décrits par beaucoup comme aspects variés d'une même maladie, ne sont guère en faveur de la conception uniciste de l'histiocytose X...

FORMES CONGENITALES - REMARQUES PRELIMINAIRES

La fréquence des maladies de LETTERER-SIWE congénitales n'est pas négligeable : VERON (186), dans sa thèse -1961- en dénombre 11 cas sur un total

de 103 maladies de LETTERER-SIWE colligées dans la littérature. MALLET et coll. (133) en 1965 en analysent 25 cas. Le tableau XII résume 68 cas actuellement publiés de "réticuloses congénitales".

A propos de ce tableau quelques remarques sont à faire :

- Plusieurs cas englobés par certains dans un même ensemble de "réticuloses congénitales" semblent correspondre à des faits différents. C'est ce groupe que SACREZ, MALLET, AMATO et d'autres considèrent comme des "réticuloses malignes", tout en notant qu'il n'existe pas de critère différentiel certain. Ce sont les observations de SACREZ (1954) -241-, AMATO (1955) -193,195-, FONTAN (1958) -219-, AHNQUIST (1960) -192-, LYONNET (1961) -229-, CALVANI (1962) -200- et SKODACEK (1963) -247-. L'observation 1 de GAILLARD (1958) -222,309,310- peut en être rapprochée, bien qu'elle ne présente pas exactement les critères communs au groupe relativement homogène décrit par ces auteurs.
- D'autres cas sont présentés par leurs auteurs avec un diagnostic différent : BEDFORD -65- en 1930 décrit un carcinome congénital du thymus avec métastases généralisées, WASSERMANN et EPSTEIN -189- en 1939 un cas analogue, BURGSTEDT et HARTL -199- en 1955 une forme de réticulo endothéliose leucémique, AUSTERHEIM en 1955 -197- une forme tumorale de leucose congénitale. Peut-être faut-il exclure du cadre des "réticuloses congénitales" ces publications, bien que de nombreux auteurs les y maintiennent en raison des faits cliniques et histologiques observés. Quoi qu'il en soit, ces quelques cas posent d'intéressants problèmes nosologiques qu'il est difficile d'écarter d'emblée si l'on veut aborder cette question. Une fois encore, il faut souligner l'absence

de précision du diagnostic dans ce domaine. Certains auteurs considèrent ces observations comme d'authentiques réticuloses (c'est le cas de BONSTEIN -70- en particulier) malgré l'opinion initialement émise, mais la méconnaissance de l'étiologie ne permet que des hypothèses.

- Il en découle que, si maintenir des cadres nosologiques précis est commode pour la description de "tableaux" un peu différents dans leurs aspects "typiques", les "états-frontières" sont plus nombreux que ces formes dites typiques. Il ne s'agit probablement que d'une simple différence "d'intensité" des manifestations cliniques observées, et décrire des formes de "transition" entre Maladie de LETTERER-SIWE congénitale et Réticulose maligne à forme leucémique, n'est pas plus difficile qu'entre Granulome éosinophile de l'os et LETTERER-SIWE. L'argument de "continuité" si fréquemment utilisé est là encore insuffisant tant qu'il ne s'agit que des "descriptions" cliniques ou anatomiques : le génie propre de ces maladies reste inconnu.
- Enfin, le début de la maladie n'est le plus souvent que présumé congénital (comme dans la plupart des cas de réticuloses de tous types) : l'enfant n'a pas été considéré comme malade à la naissance, et pas été examiné par un médecin, et ce n'est que l'affirmation par les parents de l'existence de lésions cutanées dès la naissance, qui permet de parler de début néonatal. Cependant, bien que ces lésions cutanées -non contrôlées histologiquement- ne soient pas spécifiques des réticuloses, on peut considérer, comme pour les leucémies, qu'il s'agit bien de formes congénitales de réticuloses, si le contrôle est fait dans les deux premiers mois -délai purement arbitraire habituellement admis. Il n'existe aucun

critère objectif permettant de définir le délai d'apparition d'une réticulo-endothéliose.

ETUDE CLINIQUE

Avec l'aide des nombreuses publications consacrées à la maladie de LETTERER-SIWE, il est facile d'en dresser un tableau théorique complet. Cependant, il est indiscutable que chaque nouveau cas présenté réalise un tableau particulier où seule l'association de deux, trois ou quatre symptômes (d'ailleurs différents d'une observation à l'autre) permet de retenir le diagnostic de maladie de LETTERER-SIWE, plutôt que celui de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, et l'aspect très aigu des formes congénitales ne permet pas d'être plus affirmatif : même après un bilan complet, il est difficile de classer définitivement une observation dans l'un ou l'autre groupe. Cela explique peut-être l'aspect parfois disparate des observations qui rentrent dans ce cadre, et impose une grande prudence quant à l'affirmation des quelques "guérisons" de formes congénitales obtenues : une reprise évolutive sous une forme quelconque, même très longtemps après, ne surprendrait personne et serait sans difficultés rattachée à l'épisode néonatal.

I . LES SIGNES CUTANES

Ils représentent dans tous les cas considérés comme congénitaux les manifestations initiales de la maladie.

- il n'y a pas de topographie spécifique pour ces lésions, mais la plupart des observations rapportent cependant des sièges de prédilection : partie haute de l'abdomen et basse du thorax, région dorsale, cuir chevelu et pavillons des oreilles. La face et les membres sont habituellement respectés, mais ce n'est pas constant.

- l'aspect habituel est celui d'une éruption maculo-papuleuse : lésions de taille variable (un à cinq millimètres et parfois plus) ; de forme lenticulaire, de surface rugueuse recouverte par endroits de croûtes brunâtres, de couleur variable, rose chamois, ocre ou franchement purpurique, parfois entourées d'une fine collerette desquamative. Il peut exister des vésicules plus ou moins hémorragiques à évolution croûteuse, ou squameuse. Beaucoup plus rarement sont signalées des lésions bulleuses ou atrophiques. Le nombre d'éléments composant l'éruption est d'ailleurs très variable, parfois réduit à moins d'une dizaine de papules. Mais quel que soit son aspect, l'atteinte cutanée est superficielle, concernant l'épiderme et rarement le derme. L'aspect nodulaire n'est en principe jamais retrouvé dans la maladie de LETTERER-SIWE.
- De nombreux auteurs soulignent l'existence plus ou moins précoce d'une pseudo-dermite séborrhéique du cuir chevelu, occupé par un placard rouge et infiltré débordant un peu sur les tempes et la nuque, recouvert de croûtes jaunâtres et grasses d'odeur nauséabonde. Il s'agit d'une séborrhée particulière, par ailleurs très fréquente chez les enfants plus âgés atteints de la maladie de LETTERER-SIWE.
- Les hémorragies cutanées sont à peu près constantes, et la maladie débute parfois par quelques pétéchies. Outre le caractère hémorragique fréquent des papules et vésicules signalé précédemment, il faut signaler la possibilité d'un purpura pétéchial banal, de stries purpuriques, d'ecchymoses ou d'hémorragies aux points d'injection.
- Comme chez l'enfant plus âgé, on note parfois l'existence d'un ictère bien différent de l'ictère physiologique banal dans ces formes néonatales : il s'agit d'un ictère apparu secondairement, après la disparition de l'ictère physiologique, d'intensité variable, parfois accompagné de vomissements et de décoloration des selles

(les urines contiennent des pigments et des sels biliaires).

- L'évolution se fait le plus souvent par poussées successives, pouvant même disparaître transitoirement. Dans les quelques cas "guéris", ces lésions cutanées ont régressé progressivement, mais laissent habituellement place à autant de petites cicatrices blanches, légèrement creuses, varicelliformes. Dans d'autres observations elles disparaissent complètement.
- On peut rapprocher de ces signes cutanés l'atteinte possible des muqueuses, et en particulier de la muqueuse buccale, parfois siège d'un énanthème comparable à l'éruption cutanée. Des ulcérations labiales, narinaires et buccales, ou vulvaires sont fréquemment relevées. La muqueuse gingivale est souvent congestive et facilement hémorragique.
- Au total, il s'agit donc de manifestations cutanées qui, bien que non spécifiques, évoquent d'emblée la maladie. Cette éruption a été comparée par de nombreux auteurs à l'aspect observé après l'enlèvement d'un enveloppement sinapisé du thorax, les grains de farine de moutarde adhérant à la peau représentant l'élément principal de la dermatose de LETTERER-SIWE.

II . LE SYNDROME PULMONAIRE

Il n'est pas constant, mais paraît beaucoup plus fréquent dans les formes congénitales que dans la maladie de LETTERER-SIWE classique.

La traduction clinique pauvre ou inexistante dans la moitié des cas peut être très importante :

- polypnée superficielle (60 à 80 respirations par minute) qui peut s'accompagner de battements des ailes du nez et d'un léger tirage sus-sternal,

et qui devient parfois une véritable détresse respiratoire.

- cyanose qui s'accroît pendant la prise du biberon.
- mais aucun signe stéthacoustique ni différence de sonorité entre les deux hémithorax.

L'examen radiologique est beaucoup plus souvent anormal :

- diminution modérée de la transparence de parenchyme pulmonaire, qui prend un aspect flou : cette opacité diffuse non homogène domine tantôt aux bases, tantôt à la partie moyenne, plus marquée dans les régions juxta-cardiaques dont elle noie les contours. Il s'agit d'un banal tableau de fibrose pulmonaire avec accentuation des travées broncho-vasculaires et quelquefois multiples images kystiques (aspect dit en "rayons de miel").
- Images pseudo-miliaires faites d'une infinité de microtaches juxtaposées et parfois confluentes. A ces images peut s'associer un aspect réticulaire.
- Infiltrats de type bronchopneumonique ou pneumonique.
- Parfois images d'emphysème parenchymateux périphérique.
- L'examen radiologique n'a jamais mis en évidence des adénopathies médiastinales ou un épanchement pleural.
- Il faut enfin remarquer que l'intégrité radiologique du poumon n'exclut nullement son atteinte histologique et que, réciproquement, une infection virale ou bactérienne surajoutée (particulièrement fréquente

sur ce terrain) peut faire croire à tort à une localisation parenchymateuse.

L'évolution de ces lésions pulmonaires est difficilement interprétable dans ces formes congénitales : les seuls cas "guéris" ne comportaient pas d'atteinte pulmonaire, et c'est probablement un facteur déterminant du pronostic : l'atteinte pulmonaire entraîne rapidement toux, dyspnée, tirage, cyanose et précipite l'évolution fatale, parfois hâtée par la rupture d'une bulle d'emphysème avec constitution d'un emphysème médiastinal et sous-cutané, ou d'un pneumothorax. Une surinfection est en outre toujours à craindre, favorisée par la corticothérapie, même si celle-ci a entraîné la régression des lésions propres de la maladie de LETTERER-SIWE : on a en particulier analysé quelques cas de surinfection à *Pneumocystis carinii*, probablement responsable de la mort dans un tableau de grande détresse respiratoire avec défaillance cardiaque, alors que la réticulose initiale était en très nette amélioration clinique et radiologique. Il n'en reste pas moins vrai que l'évolution favorable de l'atteinte pulmonaire a été constatée, avec régression au moins partielle, des lésions initiales, sous l'influence de la thérapeutique.

III . L'HEPATOSPLENOMEGALIE

Elle est pratiquement constante dans les observations à début néonatal. Mais là encore, son absence ne permet pas de conclure à l'intégrité histologique de ces viscères. En outre, elle apparaît souvent un peu plus tard dans l'évolution de la maladie.

- La rate peut être volumineuse et dépasse parfois l'horizontale de l'ombilic.

- L'hépatomégalie est rarement importante, mais un foie débordant le rebord costal de deux à trois travers de doigts est d'observation habituelle. Elle peut s'accompagner d'ictère et même, dans certaines observations d'enfants plus âgés d'ascite et d'un syndrome d'hypertension portale, responsa-

ble de la phase terminale de la maladie (défaillance hépatique avec ictère grave).

IV . LES ADENOPATHIES

Une polyadénopathie superficielle, elle aussi souvent d'apparition tardive, fait habituellement partie du tableau de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale. Il faut distinguer les adénomégalias satellites de lésions cutanées surinfectées de celles qui appartiennent en propre à la maladie : celles-ci sont toujours à l'arrière-plan de la scène clinique, car leur volume n'est jamais très important, et elles doivent toujours être recherchées systématiquement. Elles sont composées de ganglions fermes, indolores, sans périadénite, et plus ou moins généralisées. Parfois cependant, on voit des ganglions satellites de lésions osseuses, comme s'il y avait propagation au tissu lymphoïde d'une localisation osseuse sous-jacente.

V . LES LOCALISATIONS OSSEUSES

Elles apparaissent comme assez peu fréquentes chez le nouveau-né (moins de 25% des cas). L'impotence fonctionnelle d'un membre ou l'existence d'une tuméfaction molasse déformant la surface des téguments ou du cuir chevelu conduit à la radiographie de la totalité du squelette : celle-ci révèle sur les os longs des membres, le crâne, les côtes ou le bassin une lésion d'apparence kystique, lacunaire, à l'emporte-pièce, unique ou multiple, d'aspect soit irrégulier "géographique", soit régulièrement arrondi. Au niveau des os longs, ces lacunes peuvent prendre un aspect "soufflé". Cependant, plus de la moitié des observations de formes congénitales n'ont pas comporté d'exploration radiologique complète, et il est probable que bon nombre des localisations osseuses ont échappé à l'examen.

Dans les formes à évolution prolongée, ces lésions osseuses se remanient rapidement. Dans les quelques guérisons obtenues, elles n'ont laissé aucune trace.

VI . LES AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

- La fièvre est fréquente, apparaissant plus ou moins précocément au cours de l'évolution de la maladie.

- Les troubles du comportement sont également fréquents (irritabilité et cris lors des manipulations). Dans quelques cas, ces troubles du comportement, associés à une certaine raideur (attitude en opisthotonos) ont fait pratiquer une ponction lombaire qui a ramené un liquide céphalo-rachidien normal.

- Une hypertrophie thymique a été notée dans quelques observations (et là encore, la localisation histologique est beaucoup plus fréquente que l'observation radiologique d'un "gros thymus" par ailleurs très banal à la naissance ; presque toutes les autopsies font état de foyers thymiques nets de prolifération réticulaire).

- Accessoirement ont été signalés des troubles digestifs (diarrhées, anorexie, vomissements, distension abdominale), des oedèmes.

Au terme de cette étude purement descriptive, on peut conclure que :

- Les manifestations cutanées représentent le signe essentiel et constant de la maladie. Et c'est la constatation de telles manifestations qui permet à de nombreux auteurs d'affirmer le caractère congénital de la maladie, même lorsque le premier examen médical réel n'a lieu que quelques semaines après la naissance. Bien que ces lésions ne soient pas spécifiques, leur caractère souvent hémorragique est très évocateur de la maladie de LETTERER-SIWE.

- L'hépatosplénomégalie apparaît comme un second signe cardinal de la maladie. Pratiquement tante, le plus souvent accompagnée d'adénopathies, elle n'offre aucun caractère particulier, et n'est que l'une des manifestations de cette maladie de système qu'est le LETTERER-SIWE.
- L'association de ces signes cardinaux à l'une ou l'autre des localisations -osseuses, pulmonaire, thymique etc...- ou à plusieurs à la fois, permettrait d'individualiser plusieurs types cliniques de l'affection. Chez le nouveau-né, l'intérêt d'une telle description n'apparaît pas aussi évident que chez l'enfant plus âgé. Toutefois certains auteurs ont ainsi décrit des formes néonatales présentant un tableau clinique analogue plus ou moins complet comme maladies de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, ou du moins comme formes transitionnelles entre celle-ci et la maladie de LETTERER-SIWE. La clinique ne différant que sur quelques points de détails, de telles individualisations pourraient être logiques dans le cadre d'une entité pathologique commune -l'histiocytose X- et posent dès cet âge le problème des rapports entre ces maladies.

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

I . LE SANG PERIPHERIQUE

Les globules rouges

L'anémie semble encore plus fréquente que chez l'enfant plus

âgé : c'est un signe remarquablement constant et qui ne manque que dans quelques observations. Modérée le plus souvent, mais parfois très importante (taux d'hémoglobine signalé à 5 grammes dans une observation) elle apparaît très précocement dans ces formes néonatales et s'accroît progressivement malgré les transfusions sanguines. Alors que les signes de régénération sont fréquents dans le tableau classique de la maladie de LETTERER-SIWE, l'anémie des formes congénitales est le plus souvent arégénérative.

Les globules blancs

Le chiffre des globules blancs varie beaucoup d'une observation à l'autre, et d'un examen à l'autre au cours de l'évolution de la maladie. L'existence fréquente d'une surinfection le rend difficilement interprétable. La leucopénie souvent signalée comme facteur de mauvais pronostic chez l'enfant plus âgé n'existe dans aucun des cas congénitaux.

La formule leucocytaire est toujours subnormale : la monocytose n'est jamais élevée, et aucune observation ne rapporte la présence de cellules réticulaires ou histiocytaires dans le sang périphérique, bien que certains auteurs notent la possibilité d'une histiocytose (affirmant même qu'une recherche soignée peut toujours trouver quelques cellules anormales réticulo-histiocytaires au cours de la maladie de LETTERER-SIWE).

Les plaquettes

Le chiffre des plaquettes est étudié dans moins de la moitié des cas décrits : la thrombopénie s'observe classiquement dans les formes graves d'emblée, ou à un stade terminal. Le petit nombre d'études faites dans les formes congénitales ne permet pas de conclure (thrombopénie rapportée dans 50% des cas où l'examen a été fait).

II . LA MOELLE OSSEUSE

Le myélogramme est rarement fait pendant la vie du malade. Quelques autopsies étudient les empreintes médullaires.

- L'envahissement de la moëlle par des cellules histiocytaires ou réticulaires est noté dans quelques cas durant la vie du malade. Il est rare au contraire que la moëlle n'apparaisse pas envahie à l'autopsie, même si un myélogramme fait avant la mort n'a pas mis en évidence cet envahissement (atteinte probablement partielle de la moëlle). Les formes congénitales de la maladie comportent donc les mêmes aspects que ceux décrits dans le tableau habituel.

- Des signes non spécifiques comme l'absence de mégacaryocytes, l'érythroblastose, ou une hyperréactivité myéloïde discrète sont également rapportés.

Pour expliquer l'anémie, voire la pancytopénie qui existe dans quelques cas, on a invoqué des mécanismes qui sont communs à toutes les hémopathies :

- Une dépression "toxique" de la moëlle qui reste à démontrer et à préciser...
- Un envahissement de la moëlle par l'hyperplasie réticulo-histiocytaire. Mais cet envahissement -apprécié post mortem par contrôle nécropsique- ne rend jamais compte de l'intensité de l'anémie. En outre, dans le cas des réticuloses, l'activité des centres hémopoïétiques n'a jamais été étudiée par les techniques utilisant le fer radioactif, alors que celles-ci ont montré, dans les leucoses, une activité très variable, allant de l'aplasie complète à l'hyperfonctionnement réactionnel.
- Une hémolyse attribuée à des autoanticorps irréguliers ou un hypersplénisme mais le plus souvent les signes d'hémolyse sont absents ou n'ont pas été cherchés, et la survie globulaire jamais étudiée.
- L'érythrophagocytose exagérée, ou la fragilité d'hématies produites par une moëlle pathologique ont aussi été invoquées.

De même les hémorragies quelquefois constatées, mais jamais très importantes.

Il est probable que plusieurs facteurs interviennent ensemble. Dans le cadre de la maladie de LETTERER-SIWE, il faut surtout retenir que l'anémie et parfois une monocytose modérée dans le sang périphérique, et un nombre anormalement élevé de cellules du système réticulo-histiocytaire -diversement interprétées par les auteurs- sont de bons critères d'orientation pour le diagnostic, encore que leur absence ne permette pas de le rejeter.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude des prélèvements biopsiques ou des pièces anatomiques constitue l'argument essentiel en faveur de la théorie uniciste de l'histiocytose X : il existe en effet une lésion élémentaire, la prolifération histiocytaire, que peuvent modifier l'âge des lésions, leur degré évolutif, leur localisation à tel ou tel organe, tous facteurs secondaires surajoutés au processus fondamental. Les formes congénitales de la maladie de LETTERER-SIWE ont fait assez souvent l'objet d'autopsies, et le matériel prélevé a été étudié selon les critères classiques de microscopie optique. Un cas privilégié -et par la thérapeutique utilisée (Vincaléucoblastine), et par son évolution favorable puisque l'enfant est en bonne santé à sept ans- a été étudié en microscopie électronique. Les résultats de ces analyses n'ont aucun caractère particulier par rapport aux études classiques qui portent en outre sur la culture in vitro et l'histo-enzymologie des cellules histiocytaires retrouvées dans des lésions prélevées par biopsie ou ponctions.

I . MICROSCOPIE OPTIQUE

Le processus fondamental est celui d'une prolifération réticulo-histiocytaire, faite de volumineuses cellules décrites précédemment :

- Le noyau a toujours une forme capricieuse, ovoïde, ronde, lunaire, parfois tourmentée,

(en fer à cheval, ou contournée avec un aspect encoché ou plissé), qui peut créer de faux aspects sarcomateux. La coloration est pâle, le réseau chromatinien est toujours visible, et les mitoses rares sauf dans les lésions rapidement évolutives.

- Le cytoplasme est également très pâle. L'existence de nombreuses vacuoles, granulations, enclaves de toute nature, (pigments fins et brunâtres de nature indéfinie, granulations ferriques mises en évidence par la coloration de PERLS), mais surtout la présence fréquente d'un abondant matériel lipidique (lipides simples colorés par le Soudan III, le rouge Scarlach ou l'acide osmique, d'aspect biréfringent au microscope polarisateur) signent l'activité phagocytaire intense des cellules.
- des formations plasmodiales à 5 ou 6 noyaux sont quelquefois observées, provenant soit de la prolifération d'un seul type cellulaire, soit de la transformation des cellules histiocytaires préexistantes.

A cette prolifération réticulo-histiocytaires se mêlent des éléments inflammatoires : granulocytes neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes, et surtout des cellules à grosses granulations éosinophiles, qui apparaissent en particulier au voisinage des zones de nécrose, et diminuent à mesure que la prolifération histiocytaire vieillit et s'enrichit de lipides. Cette présence, fréquente et facilement constatée, a fait créer le terme de "Granulome éosinophile". De nombreux auteurs considèrent ces cellules comme des leucocytes éosinophiles, appartenant à la série granuleuse, alors que certains pensent qu'ils ont une origine locale (histiocytaire).

Ces lésions sont susceptibles de remaniements, de nécrose, d'inflammation surajoutée, voire de fibrose et de sclérose. Leur aspect, joint au caractère irrégulier et anarchique de la prolifération cellulaire ajoute à l'aspect malin des coupes anatomo-pathologiques.

L'âge et surtout l'évolution de la maladie modifient beaucoup l'aspect des lésions. Certains auteurs ont tenté d'individualiser des périodes évolutives, et ont isolé :

- une phase de prolifération essentiellement histiocyttaire. Le réseau réticulinique est alors très faible. Cet aspect correspondrait à la maladie de LETTERER-SIWE.
- une phase granulomateuse, marquée par la survenue de foyers de nécrose, et l'apparition de cellules leucocytaires souvent éosinophiles, des cellules géantes, des lymphocytes, des plasmocytes et des néovaisseaux. C'est le "granulome éosinophile" tel qu'il est constaté au niveau osseux, pulmonaire ou autre.
- une phase xanthomateuse, où la lipophagie devient nette : les cellules réticulaires et histiocytaires chargées de graisses ont un noyau picnotique, refoulé à la périphérie, et un cytoplasme garni d'inclusions vacuolaires lipidiques. Ces graisses sont du cholestérol dont le taux dans les tissus peut atteindre le double ou le triple de la normale. A cette phase, un réseau de réticuline plus dense est reconnaissable. Les cellules prennent un aspect spumeux. Cet aspect correspondrait à la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN.
- une phase fibreuse, caractérisée par la disparition des graisses et la transformation fibroblastique des cellules histiocytaires. Ce serait un stade de guérison.

En fait cette systématisation reste très théorique, car il est bien évident que la plupart des foyers lésionnels ne suivent pas ce cycle évolutif et peuvent guérir sans passer par un stade xanthomateux ou fibroxanthomateux (c'est le cas en particulier des lésions cutanées de certaines formes à début néonatal, où la localisation initiale a complètement régressé lors du décès du malade). D'autre part, le contrôle nécropsique montre chez un même malade la coexistence de lésions granulomateuses et xanthomateuses. De même, un tableau clinique de la maladie de LETTERER-SIWE peut montrer à l'autopsie des lésions de type HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN (nombreuses cellules spumeuses) alors qu'un tableau clinique de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN révèle parfois histologiquement l'aspect de granulome éosinophile ou de LETTERER-SIWE...

Cependant, dans l'ensemble, l'image histologique reflète assez exactement le rythme évolutif de l'affection : les aspects purement histiocytaires ou granulomateux caractérisent, même à une période tardive, des poussées évolutives parfois terminales. Les formes xanthomateuses et xanthogranulomateuses témoignent de formes quiescentes. Les histologies des formes congénitales de maladie de LETTERER-SIWE autopsiées font toutes état de lésions de type prolifératif pur, ce qui correspond bien aux hypothèses précédemment énoncées. De toutes façons, le polymorphisme des lésions histologiques risque d'entraîner de nombreuses erreurs de diagnostic : la maladie de HODGKIN, l'histiocytosarcome, l'ostéomyélite, le fibroxanthome sont celles qui sont le plus fréquemment relevées. Seul le contexte clinique et radiologique permet le diagnostic.

Le siège des lésions intervient aussi dans l'aspect histologique.

Par ordre de fréquence :

- la peau est l'organe le plus souvent atteint dans les formes congénitales de la maladie, mais la guérison de cette localisation est parfois obtenue avant la mort, et l'autopsie ne met donc pas toujours en évidence ces

lésions. Les altérations principales sont constituées par un infiltrat dermique relativement superficiel, souvent à disposition périvasculaire, collé contre la basale épidermique. Cet infiltrat dont la limite inférieure est nette a l'aspect monomorphe de la lésion fondamentale décrite plus haut. Parfois, on voit une sorte de thèque rétro-épidermique formée de cellules histiocytaires venues du derme. La lésion est donc dermo-épidermique (l'infiltrat histiocytaire dense dans le derme envoyant des prolongements dans l'épiderme). Il n'y a jamais de nécrose.

- Les muqueuses sont aussi très fréquemment atteintes. Les lésions sont évidentes dès l'abord : ulcérations plus ou moins friables et nécrotiques à forte tendance hémorragique. L'infiltration est polymorphe et de type diffus, très inflammatoire, pouvant être confondue avec une infection banale. Les localisations vulvaires ou anorectales, désignées sous le terme de "granulome éosinophile périforiciel" ne contiennent pas de plus nombreux éosinophiles que les autres lésions.
- L'atteinte hépatique est très fréquente : l'infiltration histiocytaire des espaces-porte précède une réaction fibreuse qui peut être intensive et conduire à une véritable cirrhose. Des cas d'ictère par rétention ont été signalés, les granulomes histiocytaires comprimant la paroi des canaux biliaires.
- La rate est souvent augmentée de volume et très dure, et les lésions décrites sont souvent de même type que dans le foie, le pancréas, les poumons, le thymus : nodules mal limités, quelques uns à foyer nécrotique et liquide en leur centre. L'infiltration histiocytaire de la pulpe rouge est relevée par de nombreux auteurs. Les lésions de sclérose mutilante

peuvent être très importantes, et il y a parfois homogénéisation de la pulpe splénique avec disparition des corpuscules de MALPIGHI sous l'intense prolifération réticulaire accompagnée d'une congestion importante : les mailles des réticulums sont encombrées -en plus des hématies- par des cellules réticulaires mobilisées.

- Les ganglions atteints présentent un aspect analogue : la capsule est habituellement préservée, l'architecture remaniée. Corticale et médullaire sont envahies par une infiltration histiocytaire de type presque tumoral (masses charnues, rosées ou jaunâtres à tendance destructrice et envahissante). Des phénomènes de nécrose sont possibles. Les adénopathies sont parfois satellites de lésions osseuses : elles peuvent communiquer entre elles et drainer par des trajets fistuleux les foyers granulomateux. Lorsque la structure ganglionnaire habituelle est remplacée par une prolifération histiocytaire intense comprenant en outre les cellules plasmodiales décrites plus haut, de nombreux éosinophiles, et des lésions de sclérose, on comprend que le diagnostic avec la lymphogranulomatose de HODGKIN puisse être difficile.
- Les lésions pulmonaires ont fait l'objet de nombreuses études.

Le fait essentiel est l'infiltration histiocytaire diffuse des septa alvéolaires et des parois bronchiolaires, associée à des lésions d'endartérite oblitérante au niveau des vaisseaux (certains voient dans cette atteinte artérielle l'un des facteurs du retentissement sur le coeur droit).

La destruction des bronchioles entraîne un emphyseme secondaire, créant des cavités qui peuvent se rompre et communiquer entre-elles ou avec la plèvre, expliquant la fréquence des pneumothorax spontanés.

. Des phénomènes de fibrose peuvent survenir à titre de réparation autour des cavités ainsi créées, et aggravent certainement le retentissement vasculaire de l'affection.

- Les lésions osseuses sont mal limitées, destructrices, de couleur rosée ou jaunâtre. L'image de prolifération histiocytaire associée à de nombreux éosinophiles y est habituellement vue, mais le siège et la mauvaise vascularisation entraînent souvent des modifications secondaires à type de nécrose ou d'inflammation surajoutée, posant parfois un difficile problème de diagnostic avec une ostéomyélite ou un réticulosarcome. La biopsie de l'os dans une lésion en pleine évolution paraît nécessaire pour avoir une image typique.
- Le thymus quelquefois atteint contient alors plusieurs foyers de cellules réticulaires caractéristiques souvent spumeuses (plusieurs amas dont certains occupent tout le centre d'un lobule) ; parfois sous forme de plages multinucléées importantes et s'échappant d'un lobule dans le tissu conjonctif voisin.
- On a également décrit des localisations rénales, pleurales, cardiovasculaires, endocriniennes, diaphragmatiques etc... Ces lésions n'offrent pas d'aspects différents de ceux décrits précédemment.

II . ULTRASTRUCTURE : MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Depuis les premiers travaux de TURIAF et BASSET rapportant en 1965 la présence de filaments tubulaires dans les lésions cytologiques d'un malade atteint d'histiocytose pulmonaire, de nombreuses observations font état de ces corpuscules. L'une d'entre elles (ROSSIER et coll. 1966) concerne une

forme néonatale, dont les lésions cutanées avaient été constatées par la mère dès la naissance, le premier examen médical n'ayant été fait qu'à quatre mois, date de l'hospitalisation. L'existence de ces inclusions fournit peut-être le meilleur argument des unicistes : l'éventail clinique est étendu, allant du granulome éosinophile isolé osseux aux formes disséminées chroniques ou aiguës. Le matériel prélevé provient de lésions osseuses, de sièges divers, de fragments de parenchyme pulmonaire, de muqueuses gingivales, et de tissu ganglionnaire.

Les inclusions

- Elles sont strictement intracytoplasmiques.
- Il s'agit de "structures filamenteuses" d'allure tubulaire, de longueur variable suivant l'incidence des coupes, et d'épaisseur constante (420-430 Angströms). Leur paroi est marquée par deux lignes distantes d'environ 40 Angströms, dont la plus externe est continue, très colorable, et la plus interne discontinue, moins colorable, vraisemblablement formée de points denses contigus. L'axe central, opaque aux électrons, est épais de 100 Angströms, entouré d'un espace clair de 120 Angströms. Il semble posséder en propre une striation transversale de 100 à 120 Angströms de périodicité.
- Des images de bifurcation ont été observées, leur donnant la forme d'un "Y".
- A peu près toutes les sections cellulaires comportent des figures d'abouchement des inclusions décrites avec les structures membranaires de la cellule : implantations réalisant avec la membrane cytoplasmique des images d'invagination, et avec le réticulum endoplasmique des images en raquettes ou en haltères. Par contre, aucun rapport avec la membrane nucléaire n'a été observé.
- Quelques observations de plages quadrillées correspondent aux images décrites dans les cellules de LANGERHANS de la peau normale.

Les histiocytes atteints

La dissemblance frappante entre les diverses cellules étudiées est en relation avec la présence et surtout l'abondance des inclusions en cause. On a ainsi décrit trois types de cellules :

- Des cellules "subnormales" car très comparables aux histiocytes normaux. Dans de telles cellules, les "inclusions" sous forme de bâtonnets quelquefois terminés par une dilatation ampullaire sont visibles au voisinage de l'appareil de GOLGI ou en des situations variables dans le cytoplasme. A ce stade, les images d'abouchement à la membrane plasmique sont fréquentes.
- A un stade plus avancé (nombre plus important des "inclusions") l'histiocyte est encore reconnaissable, mais l'appareil de GOLGI et la membrane plasmique ont disparu. On ne voit ni figures d'abouchement, ni images en raquettes.
- D'autres cellules très altérées ne présentent plus aucun caractère qui permette de reconnaître en elles des histiocytes. A ce stade, on note autour du noyau la présence extraordinairement abondante d'inclusions d'allure généralement filamenteuse, mais aussi discales, certaines coupes longitudinales faisant apparaître sans équivoque une structure tridimensionnelle.

Nature de ces inclusions

- La nature infectieuse, et vraisemblablement virale, de ces structures a d'abord été évoquée : le "virus" dans un premier temps pénètre dans la cellule, s'abouche aux vésicules golgiennes pour y puiser les réserves nécessaires à sa replication. Celle-ci effectuée, une quantité considérable de ces structures est libérée par rupture de la membrane plasmique et destruction de la

cellule, et le cycle recommence : cela correspond bien aux images observées. En outre, la morphologie des "structures" est constante et suggère très fortement une construction paracristalline à symétrie hélicoïdale telle qu'on en observe dans les virus à R.N.A. du groupe des myxovirus et dans certains virus végétaux (mosaïque du tabac).

- Il pourrait s'agir d'inclusions endogènes émanées par exemple des vésicules golgiennes ou issues de la membrane plasmique, se développant dans le cytoplasme de la cellule et s'y multipliant jusqu'à l'épuisement du contenu cellulaire. Dans ce cas, on s'explique mal la signification et le devenir des "inclusions" lorsque l'histiocyte est détruit ; la nécrose de la cellule est liée non pas à une nécrose des "inclusions", mais bien plutôt à leur multiplication au détriment du contenu cellulaire, ce qui rejoint la première hypothèse.

- Les grandes cellules de LANGERHANS de la couche suprabasale de l'épithélium malpighien humain normal contiennent des structures filamenteuses et vésiculaires tout à fait comparables à quelques différences près (dans le diamètre et la périodicité) peu significatives à cette échelle. Celle-ci ont été considérées comme des prémélanosomes modifiés, les cellules de LANGERHANS représentent des cellules dérivées des mélanocytes à fonction neuro-hormonale ou neuro-sensitive. La ressemblance morphologique est frappante, mais les liens pouvant unir les cellules de LANGERHANS normales des épithéliums malpighiens et les cellules histiocytaires toujours pathologiques de l'histiocytose X paraissent bien mystérieux, d'autant que dans le premier cas, les inclusions se rencontrent en petit nombre dans un contexte cytoplasmique normal, alors que dans le deuxième cas ces inclusions sont nombreuses, et d'autant plus que la cellule est plus nécrotique. Le devenir de ces éléments est donc différent dans les deux cas considérés. Dans l'état actuel des connaissances, il semble moins déraisonnable d'admettre une similitude morphologique fortuite entre deux variétés cellulaires de nature différente, que l'essaimage et la prolifération à distance de cellules hautement spécialisées, et non tumorales.

III . CULTURE IN VITRO ET HISTO-ENZYMOLOGIE

- La culture in vitro d'histiocytes pathologiques a donné lieu à une pousse cellulaire convenable, sous l'apparence de cellules fusiformes contenant un grand nombre de profils déjà décrits (multiplication et allongement des particules tubulaires). L'apparition de polycaryocytes est peut-être le fait le plus remarquable.

- L'étude histochimique et histoenzymatique effectuée montre dans les cellules histiocytaires des lipides, des glucides (de nature probablement glycogénique) et surtout une activité enzymatique considérable par rapport à celle des cellules éosinophiles. Il est particulièrement intéressant de relever que les résultats sont différents de ceux obtenus sur les cellules de LANGERHANS, argument supplémentaire en faveur de la nature différente de ces cellules. Dans les cellules histiocytaires sont particulièrement représentés les NAD et NADP, tétrazolium, réductases, lactico et malico-deshydrogénases, phosphatases acides et leucyl ou alanyl-aminopeptidases. Les cellules de LANGERHANS ont une forte activité A.T.P. asique et phosphatasique alcaline.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Toute classification concernant les réticuloses de l'enfant -qu'on les unisse ou non sous le terme "d'histiocytose X"- ne peut être que provisoire, tant que l'étiologie en reste inconnue et bien des aspects anatomocliniques opposés les uns aux autres doivent représenter en fait les "jalons" d'une série continue, alors que des tableaux analogues correspondent sans doute à des réalités différentes. L'évolution divergente de ces maladies dans lesquelles on observe des dénouements tantôt rapidement mortels et tantôt au contraire spontanément favorables impose la recherche d'éléments du pronostic. Les formes à début néonatal n'échappent pas à cette règle générale.

I . ARGUMENTS "CLASSIQUES"

Le problème du pronostic de la maladie de LETTERER-SIWE est en fait et avant tout lié à la difficulté du diagnostic initial : en effet, il est couramment admis que la maladie de LETTERER-SIWE est une maladie, sinon constamment maligne, du moins très grave, que la maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN est une affection sévère, et que le granulome éosinophile, isolé ou multiple, est une lésion bénigne. Ce n'est vrai qu'à postériori : les observations classées "granulome éosinophile" sont justement celles où l'atteinte osseuse est demeurée, pour des raisons inconnues, isolée, alors que celles classées "maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN" sont soit des granulomes éosinophiles aggravés, soit des maladies de LETTERER-SIWE dont l'évolution prolongée et favorable a permis l'apparition différée d'une exophtalmie et d'un diabète insipide. Aucun argument clinique ou anatomo-pathologique ne permet actuellement d'affirmer à coup sûr le diagnostic : l'aspect des lésions radiologiques, le type des lésions histologiques n'ont aucune signification pathognomonique de l'une ou l'autre des maladies, et donc aucune valeur pronostique.

L'âge

Il reste pour tous les auteurs l'un des meilleurs critères, plus le malade est jeune et plus le pronostic est sévère : la majorité des cas graves ou d'évolution fatale survient chez le nourrisson ou le jeune enfant. Mais les exceptions sont nombreuses, et ces "exceptions" font tout l'intérêt des formes congénitales.

Les manifestations viscérales

Elles témoignent d'une diffusion du processus et ne peuvent être considérées que comme un élément péjoratif.

- L'hépatosplénomégalie et les grosses adénomégalias sont à signaler d'emblée comme des manifestations alarmantes et tout particulièrement l'insuffisance hépato-cellulaire avec oedèmes, ascite et ictère

(une hépatite virale surajoutée étant par ailleurs possible).

- Les manifestations pulmonaires sont considérées par tous les auteurs comme redoutables, d'une part à cause de l'asphyxie progressive par suite de l'extension des lésions pulmonaires (bloc alvéolo-capillaire irréversible) et d'autre part en raison d'accidents brutaux -et fréquents- dus à la rupture d'une des bulles de la corticalité dans la plèvre ou le médiastin, réalisant un pneumothorax suffocant ou un emphysème médiastinal rapidement léthal. Cependant il existe quelque cas de guérison, même après un pneumothorax.

Les manifestations hématologiques

L'évolution est rapidement mortelle lorsqu'apparaissent :

- Une anémie franche et surtout une leucopénie.
- Un purpura avec ecchymoses.
- Des cellules histiocytaires anormales, même en petit nombre, dans la moëlle osseuse.

La répartition et le nombre des localisations osseuses

- Le nombre n'a aucune importance : on connaît des observations dans lesquelles plus de 60 foyers différents de "granulome éosinophile" ont été dénombrés et dont l'évolution spontanée a été favorable.

- La localisation aux os longs semble de bien meilleur pronostic que celle des os plats : les accidents dus aux localisations temporales ou mastoïdiennes sont bien connus chez l'enfant (otite chronique, uni ou bilatérale, surdité par lésions de l'oreille interne). L'atteinte des vertèbres peut entraîner un effondrement responsable de compression médullaire aiguë.

L'allure évolutive du processus pathologique n'est pas un bon argument du pronostic : la fièvre, l'altération de l'état général, l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'amaigrissement ne sont que le reflet de

l'évolutivité, et n'ont aucune valeur pronostique propre.

Le rôle du traitement

Dans une maladie aussi capricieuse (quant à son évolution spontanée) que la maladie de LETTERER-SIWE, il est difficile d'apprécier exactement la part de la thérapeutique dans l'évolution de la maladie. En outre, en l'absence de notions étiologiques, le traitement reste empirique et souvent symptomatique.

- Le pronostic s'est nettement amélioré depuis que s'est perfectionné le traitement des complications, en particulier les surinfections traitées par les antibiotiques et les antimycosiques. Les transfusions en cas d'anémie, l'oxygénothérapie dans les manifestations pulmonaires ont aussi leur place à titre symptomatique.

- L'intérêt de la corticothérapie est diversement apprécié par les auteurs ; elle soulage l'enfant en améliorant la nutrition, en calmant les douleurs osseuses ou articulaires. Son efficacité est considérée par les uns comme remarquable, par d'autres nulle ou passagère. Les corticoïdes ne guérissent pas la maladie de LETTERER-SIWE, mais semblent avoir une action suspensive, qui justifie leur emploi. L'évaluation des doses est fondée sur l'évolutivité de la maladie. Il est difficile de préciser la durée du traitement, et encore plus de prendre la décision de l'arrêter.

- La radiothérapie a une action purement locale. Dans les formes aiguës, elle est surtout indiquée lorsqu'apparaissent certaines localisations menaçantes (exophtalmie, troubles visuels, localisations vertébrales). Elle a été accusée de favoriser l'apparition de cancers cérébraux. Les diverses substances radioactives utilisées (radioisotopes de l'or et du phosphore) ne semblent avoir aucune action autre que les accidents hématologiques gravissimes secondaires dus à leur emploi.

- Diverses chimiothérapies des hémopathies malignes ont été employées avec plus ou moins de succès : chlorambucyl, 6-Mercaptopurine, Méthylhydrazine et Vincaléucoblastine. Si leur utilisation est discutable dans le cas d'une affection "non maligne" de l'enfant, leur intérêt est certain dans les formes d'emblée très évolutives ou très étendues, où la corticothérapie n'apporte pas d'amélioration significative.

Il faut en particulier souligner d'emblée l'intérêt de la Vincaléucoblastine, dont de nombreuses publications font maintenant état : le peu de toxicité de cette thérapeutique, à la condition d'une surveillance hématologique sévère, et son efficacité certaine dans bon nombre de cas -avec la réserve déjà faite quant à l'évolution spontanée de la maladie- devraient conduire à l'élargissement de ses indications.

II . LES FORMES A DEBUT NEONATAL

Le problème du diagnostic est plus difficile encore dans les formes à début néonatal (en admettant dans le groupe tous les cas où des signes cutanés anormaux ont attiré l'attention des parents dès la naissance, même si le premier examen médical a eu lieu plus tard). Les quelques observations étiquetées par leurs auteurs "maladie de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN" ou "Granulome éosinophile", de même que certaines observations de "Carcinome thymique" ou de "formes tumorales de leucoses congénitales" présentent des tableaux cliniques, évolutifs, anatomopathologiques, trop semblables pour que les différences soient vraiment significatives. Quoi qu'il en soit, on peut regrouper ces observations selon leur type évolutif en trois catégories :

- La première rassemble des cas à évolution fatale très rapide, où la mort survient dans les dix premiers jours. Ce groupe intitulé par SACREZ "Réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né" fait l'objet du chapitre suivant.

- La seconde regroupe des observations où l'évolution a été constamment mortelle dans des délais variables de quelques semaines à quelques mois.
- La troisième concerne les cas de "guérison" obtenue avec ou sans séquelles au bout de quelques années, soit spontanément, soit sous l'influence de la thérapeutique.

Ces trois types d'évolution permettent de dégager certains critères du pronostic, qui recoupent d'ailleurs souvent les critères de la maladie classique. (Ne sont retenus ici que les deuxième et troisième groupe isolés ci-dessus).

1 . Le déroulement et les circonstances de la grossesse elle-même ne semblent jouer aucun rôle dans l'un ou l'autre groupe :

- ni la parité, la maladie étant diagnostiquée aussi bien chez le premier enfant que chez le quatrième ou le cinquième,
- ni le terme le plus souvent normal, mais dans quelque cas prématuré,
- ni les "incidents" durant la grossesse : maladies virales (Zona dans deux cas) ou bactériennes (Syphilis, tuberculose), vaccinations (jennerienne et polyomyélitique en particulier dans quelques cas) ou incidents propres de la gravidité (Hypertension et albuminurie),
- ni le sexe de l'enfant,
- ni son poids de naissance habituellement normal, dans le cadre des deux groupes définis.

La très grande majorité de ces grossesses n'a donc aucun caractère particulier, et les quelques cas "pathologiques" ne représentent rien de plus que dans un lot de grossesses aboutissant à un enfant normal.

2 . L'âge des premières manifestations

Dans ces formes dites "congénitales", les signes d'alarme sont toujours des signes cutanés. Le délai de deux mois admis généralement pour parler de maladie congénitale est évidemment arbitraire, mais raisonnable. Comme on pouvait s'y attendre, il existe une corrélation satisfaisante entre l'âge de début des manifestations et la durée d'évolution de la maladie, au moins dans le groupe "intermédiaire", les survies les plus longues correspondant aux dates d'apparition les plus tardives. Cependant les treize cas du groupe "bénin" -parce que guéri- ne confirment pas cette règle ; six des observations rapportent des manifestations cutanées dès la naissance.

3 . Parmi les manifestations cliniques

- Comme chez l'enfant plus âgé, les signes cutanés n'ont aucune valeur pronostique, et la "guérison" de cette localisation n'est pas exceptionnelle lors de la mort de l'enfant.

- L'hépatosplénomégalie est un signe fâcheux presque constant dans le groupe des cas mortels, mais existe avec la même fréquence dans le groupe "bénin".

- De même, les signes pulmonaires sont habituels dans les formes mortelles. Cinq observations seulement de malades "guéris" les signalent sur les treize réunies.

- Les autres manifestations de la maladie -ganglionnaires, osseuses, thymiques- s'intègrent dans des syndromes cliniques très complets dont il est difficile de les isoler pour leur donner une valeur pronostique propre. Elles témoignent d'une diffusion de la maladie que l'on retrouve aussi bien dans l'un ou l'autre groupe.

4 . Les signes hématologiques représentent comme dans la maladie classique les critères pronostiques les plus fidèles.

- Trois seulement des observations de cas guéris font état d'une anémie, alors qu'elle est pratiquement constante dans les cas mortels. Le rôle de l'intensité de cette anémie est difficile à apprécier (une guérison à cinq ans s'accompagnait au début d'une anémie sévère).

- Aucune des publications de maladies congénitales ne rapporte de leucopénie.

- La thrombopénie n'est pas un signe fréquent, mais elle est de mauvais pronostic lorsqu'elle existe (délai de survie inférieur à dix semaines). Cependant, deux cas de "guérison" s'accompagnaient au début d'une thrombopénie.

- Comme dans la forme classique, la présence de cellules anormales "monocytoïdes" ou "réticulaires" dans le sang -et dans la moëlle- signe la gravité de la maladie sans qu'il existe de corrélation évidente entre cette présence et la rapidité de l'évolution fatale. Mais dans un cas "guéri", 70% des 37.000 globules blancs de la formule initiale étaient des cellules réticulaires, et la moëlle était envahie.

5 . Le rôle du traitement est aussi difficile à apprécier que chez l'enfant plus âgé ; en dehors de sa valeur symptomatique, que dire de l'interférence du traitement dans les formes mortelles ? Les "guérisons" ont coïncidé :

- soit avec un abstention pure et simple (un cas) ou avec un traitement local (un cas) ou antibiotique (deux cas),
- soit avec une corticothérapie accompagnée ou non d'antibiothérapie (sept cas dont un avec radiothérapie),
- soit avec une association corticoïdes-alcaloïdes de la pervenche (deux cas).

EN CONCLUSION

La maladie de LETTERER-SIWE congénitale apparaît donc comme une maladie peu fréquente, mais non exceptionnelle.

Son tableau clinique assez univoque, mais varié, ainsi que son allure évolutive, la différencient de la forme classique de la maladie, en lui conférant un aspect en général plus aigu et "malin". Toutefois, l'existence d'un certain nombre de cas "guéris" impose plus que jamais la recherche de l'étiologie -ou probablement des étiologies- en cause, dans l'espoir de l'amélioration d'un pronostic qui reste sévère dans son ensemble. Le chapitre suivant isole des cas considérés comme "malins" par un certain nombre d'auteurs en raison de la rapidité de leur évolution fatale, mais c'est une classification tout-à-fait arbitraire et qui ne repose que sur des critères, en particulier hématologiques, qui n'ont rien d'absolu, puisqu'ils existent dans bon nombre des cas rapportés précédemment. C'est dire que dans ces formes à début néonatal, comme dans la forme classique, le problème d'"états-frontières" existe, bien que sous d'autres aspects.

Par ce biais des formes "transitionnelles", et d'éventuelles étapes de la maladie, l'anatomo-pathologie pose en effet le problème de l'entité commune "Histiocytose X", qui butte toujours sur l'irritante -parce que sans réponse- question de l'étiologie de la maladie. Existe-t'il une maladie de LETTERER-SIWE, ou des syndromes analogues correspondant à des maladies de nature différente ? La seconde réponse est probablement exacte, mais rien ne permet de l'affirmer.

T A B L E A U X I I

Ce tableau présente 68 observations de la littérature considérées par leurs auteurs comme "congénitales", soit que les manifestations de la maladie aient été constatées dès la naissance, soit que leur développement dans les premières semaines de la vie laisse supposer que "l'intervalle libre" constaté n'était qu'une phase latente d'une maladie cependant congénitale.

Ces 68 observations sont décrites par leurs auteurs sous diverses dénominations. Leurs caractéristiques communes, cliniques, anatomo-pathologiques, et hématologiques permettent cependant de les regrouper dans le cadre des "réticuloses congénitales", sans préjuger évidemment de leur étiologie. En particulier, la différence nosologique entre certains cas étiquetés "maladie de LETTERER-SIWE congénitale" par leurs auteurs (ou réticulo-endothéliose disséminée aiguë, ou réticulose histiomonocytaire...) et d'autres isolés par SACREZ dans une entité différente -la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né- ne paraît pas suffisante pour faire l'objet d'une autre classification, de toutes façons arbitraire.

Liste des abréviations utilisées

A	Antibiotiques
Accouch.	Accouchement
Ad.	Adénopathies
Aut.	Autopsie
C.	Corticoïdes
Cell. Réticul.	Cellules réticulaires
Coll.	Collatéraux
Congénit.	Congénital
Cut.	Manifestations cutanées
D.	Décès
Date 1° man.	Date des premières manifestations
Durée év.	Durée de l'évolution
Fiè.	Fièvre
F. jeunes	Formes jeunes
G.B.	Globules blancs
G.R.	Globules rouges
Hb	Hémoglobine
Hep	Hépatomégalie
HSC	Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN
Hyperlympho.	Hyperlymphocytose
Lignées R. et Me.	Lignées rouges et myéloïde
LS	Maladie de LETTERER-SIWE
M.	Monocytes
Mode év.	Mode évolutif
Moïdes	Monocytoïdes
Mout. N	Moutardes à l'azote
Muq.	Localisation Muqueuse
Nbses	Nombreuses
N-N.	Nouveau-né ou néonatal
N° Enf.	Numéro de l'enfant dans la fratrie
Oss.	Localisation osseuse
Pl.	Plaquettes
Pur.	Purpura
RE	Réticulo-Endothéliose
Res	Manifestations respiratoires
RX	Radiothérapie
S	Sulfamides
Sg	Sang
Spl	Splénomégalie
Trait.	Traitement
VLB	Vincaléucoblastine

	Observations	Sexe	N° Enf.	Coll.	Grossesse	Accouch.	Poids de naissance
1	BEDFORD (65) 1930	M	2	1	Normale	à terme	3200
2	WASSERMAN (189) 1939	M	1		Normale Syphilis	à terme	2800
3	ROGATZ (156) 1939	F	2	1	Normale	à terme	3800
4	LANE (121) 1939	F	2	1	Normale	à terme	3600
5	WALLGREN Cas 1 1940 (188)	F	1		Normale	à terme	3500
6	FREUND (95) 1941	M	1		Normale	à terme	
7	KEITH (116) 1945	F					
8	LAYMON (123) 1948	M			Normale	à terme	
9	VARGA Cas 1 1948 (185)	F	2				3700
10	SCHAFER 1	M	2	1	Normale		
11	1949 2	M	4	3	Normale		
12	(167) 3	M	1		Normale		
13	SWEITZER 1 1949 (181)	F	2	1			
14	KINTZEN 1951 (118)	M	3	2	Normale		
15	NASH 1952 (143)	F	1		Normale	8 mois	2600
16	CORNOUEC 1953 (101)	M					
17	NEIMANN 1953 (144)	M	3	2	Normale	à terme	3600
18	KEIZER 1954 (117)	F	2				
19	LIPTON 1954 (130)	F			Infection utérine	à terme	
20	MAC KEOWN 1	M					3800
21	1954 (132) 2	M					
22	NOLLER 1954 (150)	M	1		Normale	à terme	
23	SACREZ 1954 (242)	M	1	1	Normale	à terme	3400
24	SAENGER 1	F					
25	1954 2	G					
26	(165) 3	G					
27	AMATO 1955 (193)	G	1		Normale	à terme	3200
28	AUSTERHEIM 1955 (197)	G					
29	BATSON 9 (64)	F					
30	1955 10	F					
31	13	F					
32	BERNARD 1955 (259)	F					
33	BURGSTEDT 1 1955 (199)	F			"Malade"	à terme	3000
34	BONSTEIN 1956 (70)	G	5		Normale	à terme	4800
35	MOORE 2 1956 (142)	F	5		Zona	8 mois	2400

Observations		Date 1° man.	Cut	Muq	Pur	Fiê	Hép	Spl	Ad	Thy	Res	Oss
1	BEDFORD	Naissance	+	+	+	+	+	+		+	+	+
2	WASSERMAN	Naissance	+	+	+	+				+	+	
3	ROGATZ	70 jours	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
4	LANE	Naissance	+	+	+	+	+	+			+	
5	WALLGREN 1	30 jours	+	+	+	+	+	+				+
6	FREUND	50 jours	?	+		+	+	+	+		+	+
7	KEITH	20 jours	+		+		+	+	+		+	
8	LAYMON	15 jours	+	+	+			+	+			+
9	VARGA 1	Naissance	+	+			+	+	+			
10	1	Naissance	+		+	+	+	+	+		+	+
11	SCHAFER 2	Naissance	+	+	+	+	+	+	+		+	
12	3	Naissance	+		+	+	+	+	+			
13	SWEITZER 1	Naissance	+	+	+	+	+	+	+			
14	KINTZEN	30 jours	+				+	+	+		+	+
15	NASH	30 jours	+	+		+	+		+		+	+
16	GORNOUEC	Naissance	+	+		+					+	+
17	NEIMANN	60 jours	+	+	+	+					+	+
18	KEITZER	Naissance	+	+	+	+	+	+	+		+	+
19	LIPTON	60 jours	+	+	+	+	+	+	+		+	+
20	MAC KEOWN 1	Naissance	+		+	+		+			+	
21	2	Naissance	+			+		+			+	
22	NOLLER	Naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	SACREZ	Naissance	+		+	+						
24	1	Naissance	+	+	+	+	+	+	+		+	
25	SAENGER 2	Naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
26	3	10 jours	+	+	+	+	+	+	+		+	+
27	AMATO	Naissance	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	AUSTERHEIM	Naissance	+				+			+	+	
29	9	Naissance	+	+	+	+	+	+	+		+	+
30	BATSON 10	8 jours	+	+		+	+	+				
31	13	Naissance	+	+		+	+	+	+		+	+
32	BERNARD	60 jours			+		+	+	+			
33	BURGSTEDT 1	Naissance	+	+	+	+	+	+			+	
34	BONSTEIN	Naissance	+		+	+	+			+	+	
35	MOORE 2	Naissance	+	+			+	+	+			

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

Observations		G.R. Millions	G.B. Milliers	Pl. Milliers	Formes Anormales	Moëlle
1	BEDFORD	3,9	6,4	150		
2	WASSERMAN	4,7	18,5			
3	ROGATZ	3	14,2	N		
4	LANE	3,3	13	N		
5	WALLGREN	1,4	12	143		
6	FREUND	3	10	300	Nbses F. jeunes	
7	KEITH	Hb 8 g		Thrombopénie	8 %	
8	LAYMON					
9	VARGA 1	3,8	4,3 19 % M.	N		
10	1	5,6	12			
11	SCHAFFER 2	2,4	20	450		
12	3	1,3	9	N		
13	SWEITZER 1		6	110		
14	KINTZEN	2,8	5,6 13 % M.	550		Hyperactive
15	NASH		17	N		
16	GORNOUEC	4,5	8,6			
17	NEIMANN	4,3	8	N		Lignées R. et Me pauvres
18	KEIZER	Hb 8 g	24	200		
19	LIPTON	Hb 10 g	10	107		Hyperactive
20	MAC KEOWN 1					
21	2					
22	NOLLER	4,4	7 à 11	376		Normale
23	SACREZ	3,1	44	peu Nbses	80 %	Polymorphe
24	1	3,3	8,6			
25	SAENGER 2	2,6	14. 9 % M.			
26	3	4,2	9. 8 % M.			
27	AMATO	3,4	8,2	Rares	10 %	Nbses Hématies
28	AUSTERHEIM					
29	BATSON 1	2,6	28,5			
30	2	3,6	2			
31	3	5	32,1			
32	BERNARD	Anémie	Hyper- lympho.		26 % Moides	Envahie
33	BURGSTEDT 1	3,4	3,2	41	61 % Moides	Envahie
34	BONSTEIN					
35	MOORE	Hb 5 g		30		Normale

	Observations	Trait.	Durée Ev.	Mode Ev.	Aut	Diagnostic des Auteurs
1	BEDFORD		17 jours	D	+	Carcinome thymique
2	WASSERMAN		7 jours	D	+	Carcinome thymique
3	ROGATZ		7 mois	D	+	Lymphosarcome thymique
4	LANE		7 sem.	D	+	Hand-Schüller-Christian
5	WALLGREN 1		5 mois	D	+	Letterer-Siwe
6	FREUND	RX	25 mois	D	+	H.S.C. atypique
7	KEITH		15 mois	D	+	Réticulose Histio-monocytaire
8	LAYMON	RX	16 mois	D	+	Systemic Reticulo-endothelial granuloma
9	VARGA 1	A.S.Sg	9 mois	D	+	Letterer-Siwe
10			5 mois	D	+	Réticulo-endothéliose non lipidique
11	SCHAFFER 2	A.S.Sg	9 mois	D	+	
12		S	6 sem.	D	+	
13	SWEITZER	A.C.	6 mois	D	+	Letterer-Siwe
14	KINTZEN	A.Sg Uréthane Arsenic	4 mois	D	+	Granulome éosinophile généralisé
15	NASH		14 mois	D	+	Granulome réticulo-histiocytaire analogue H.S.C.
16	GORNOUEC	A.C.	7 mois	D	+	Letterer-Siwe
17	NEIMANN	A.Sg	13 mois	D	+	Letterer-Siwe
18	KEIZER	A.Sg, RX Actif Chir.	17 mois	D	+	L.S. (Malignant R.E.) Association des trois grandes reticuloses
19	LIPTON	A.Sg, RX ACTH	13 mois	D	+	Letterer-Siwe
20	MAC KEOWN	A.S.	6 sem.	D	+	Letterer-Siwe
21		A.	5 sem.	D	+	Letterer-Siwe
22	NOLLER	Sg.A.	2 mois 1/2	D	+	Letterer-Siwe
23	SACREZ	A.	10 jours	D	+	Réticulose histio-monocytaire congénitale N.N.
24		A.Sg	5 sem.	D	+	Letterer-Siwe
25	SAENGER 2	A.S.Sg	3 mois	D	+	Letterer-Siwe
26		RX.A.S. Mout.N.	14 mois	D	+	Letterer-Siwe
27	AMATO	Sg	10 jours	D	+	Histiopathie congénitale maligne N.N.
28	AUSTERHEIM			Mort-né	+	Forme tumorale de leucose congénitale Réticulose histio-mono.
29			5 mois	D		Réticulo-endothéliose
30	BATSON 2	A.Sg	6 sem.	D	+	Disséminée
31		A.	17 mois	Guérison		aiguë
32	BERNARD					Réticulose histio-monocytaire
33	BURGSTEDT 1	A.Sg Aminop- terine	7 sem.	D	+	Leucémie cong. à Mono. Réticulose Histio-mono.
34	BONSTEIN		10 sem.	D	+	Réticulose aiguë (L.S.)
35	MOORE 2		6 sem.	D		Letterer-Siwe

	Observations	Sexe	N° Enf.	Coll.	Grossesse	Accouch.	Poids de naissance
36	AVERY (58) 1957	?					
37	FROMMER (96) 1957	F	1		Normale	à terme	3500
38	RUCH 4 (162) 1957	G					
39	DOUGHERTY 2 1958	F	5	5	Zona tuberculose	8 mois	
40	FEINBERG 1 1958 (93)	M					
41	FONTAN (219) 1958	F	2		Normale	7 mois	1800
42	GAILLARD (97) 1958	M	2	2	Normale	à terme	3800
43	DEGOS (86) 1959	F				à terme	3300
44	FOLTYN (94) 1959	F					
45	GILLOT 2 (99) 1959	F	2				
46	PROUTY (155) 1959	M	3	2			4000
47	AHNQUIST (192) 1960	M	1	2	Normale	8 mois 1/2	3300
48	CALAS (74) 1960	F				à terme	3300
49	JARAUSCH (114) 1960	M	1		H. T. A. Alb.	à terme	3100
50	BURTMAN (73) 1961	F					
51	HAMILTON 1	F				à terme	
52	1961 2	M				à terme	
53	(108) 3	M				à terme	
54	LYONNET (229) 1961	F	1			à terme	
55	CALVANI (200) 1962	M	1		Normale	à terme	2700
56	DLUHOS (89) 1962	M					
57	CARBONNELL (75) 1963	M	4	3	Normale	à terme	2800
58	NEZELOF (148) 1963	F					
59	SKODACEK (247) 1963	F	2	1	Normale	à terme	2400
60	ROVINSKI (160) 1964	M	1		Normale	à terme	2100
61	SACREZ (164) 1964	F	2	1	Normale	à terme	3700
62	MALLET (133) 1965	M	6	5	Normale	à terme	3200
63	COHEN (79) 1966	F	2	1	Normale	34 sem.	
64	JONES (115)						
65	1967						
66							
67	HERTZ (111) 1968	M			Normale	à terme	3200
68	ROSSIER (157) 1970	M					

CITE PAR HERTZ

	Observations	Date 1° man.	Cut	Muq	Pur	Fiè	Hép	Spl	Ad	Thy	Res	Oss
36	AVERY	Naissance	+		+	+	+				+	
37	FROMMER	21 jours	+		+	+	+	+	+		+	
38	RUCH 4	15 jours	+		+				+		+	
39	DOUGHERTY 2	Naissance	+	+	+		+	+	+			
40	FEINBERG 1	35 jours ?	+	+					+			
41	FONTAN	Naissance	+	+	+	+	+			+		
42	GAILLARD	15 jours	?	+		+	+	+			+	
43	DEGOS	60 jours	+									
44	FOLTYN	40 jours	+			+	+	+	+			
45	GILOT	quelques semaines	+	+	+	+	+	+			+	+
46	PROUTY	8 jours	+	+		+		+	+		+	+
47	AHNQUIST	Naissance	+		+		+					
48	CALAS	60 jours	+									
49	JARAUSCH	Naissance	+		+	+	+		+		+	+
50	BURTMAN	Naissance	+	+			+	+	+			
51	1	Naissance	+	+	+		+	+	+		+	
52	HAMILTON 2	Naissance	+		+	+	+	+	+		+	
53	3	35 jours ?	?				+	+	+		+	
54	LYONNET	Naissance	+					+				
55	CALVANI	Naissance	+	+	+	?	+	+			+	
56	DLUHOS	Naissance	+	+		+					+	
57	CARBONNEL	Naissance	+		+	+					+	
58	NEZELOF	35 jours	+		+	+	+	+				
59	SKODACEK	Naissance	+		+	+	+	+	+		+	
60	ROVINSKI	Naissance	+	+	+	+		+	+		+	+
61	SACREZ	Naissance	+	+		+	+	+				
62	MALLET	Naissance	+	+	+	+	+	+	+		+	
63	COHEN	Naissance	+	+			+	+	+	+	+	
64	1	CITE PAR HERTZ										
65	JONES 2											
66	3											
67	HERTZ	Naissance	+					+				
68	ROSSIER	Naissance	+				+		+	+		+

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

Observations	G.R. Millions	G.B. Milliers	Pl. Milliers	Formes Anormales	Moëlle
36 AVERY					
37 FROMMER	N	N	227		
38 RUCH 4	N	N	N		
39 DOUGHERTY 2	?	?	30		
40 FEINBERG 1					Grandes cels réticulaires
41 FONTAN	5,2	5,2 dont 15% M.	N		
42 GAILLARD	2	40 dont 50% M.			Envahie
43 DEGOS	N	N	N		
44 FOLTYN	3,1	13			Normale
45 GILOT	N	N	N		
46 PROUTY	Hb 10 g	8,4			
47 AHNQUIST					
48 CALAS					
49 JARAUSCH	2,2	8	112	Augmentation du nbre Formes jeunes	
50 BURTMAN	3,5	15			22% cellules réticulaires
51 1	4,6	6 dont 12% M			
52 HAMILTON 2	4,2	10 dont 8% M	N		
53 3	4,2	26 dont 7% M			
54 LYONNET	5,9	37	90	70% Cell. Réticulaire	Envahie
55 CALVANI	4,6	16 dont 21% M	46		Envahie
56 DLUHOS					Envahie
57 CARBONNEL	3,9	9,8 dont 9% M			Envahie
58 NEZELOF	2,1	2			
59 SKODACEK	1,9	300		36% Cell. Réticul.	Envahie
60 ROVINSKI	2	N dont 18% M	30	Nombreux histiocytes	
61 SACREZ	3,2	13 dont 10% M	140		Normale
62 MALLET	4,2	8			5% Cell. réticul.
63 COHEN					
64					
65 JONES					
66					
67 HERTZ	N	N	N		Normale
68 ROSSIER	N	N	N		Normale

	Observations	Trait.	Durée Ev.	Mode Ev.	Aut.	Diagnostic des auteurs
36	AVERY		?	D		Letterer-Siwe
37	FROMMER	C	19 mois	D		Letterer-Siwe
38	RUCH 4	C	14 mois	En vie		Letterer-Siwe
39	DOUGHERTY 2	Local	21 mois	En vie		Letterer-Siwe
40	FEINBERG 1	RX	9 mois	D	+	Letterer-Siwe
41	FONTAN	A.C.	6 jours	D	+	Réticulomyélose congénitale
42	GAILLARD	C.Sg Aminop- terine	2 mois	D		Réticulose histio- monocytaire maligne
43	DEGOS	A.C.	23 mois	En vie		Letterer-Siwe
44	FOLTYN	A.C.	Suivi trois mois			Letterer-Siwe
45	GILOT	A.C.RX	6 ans	En vie		Evolution de Letterer-Siwe en Hand-Schüller-C.
46	PROUTY	A.C.	4 ans 1/2	En vie		Letterer-Siwe (Cas transitoire H.S.C.)
47	AHNQUIST			D	+	Letterer-Siwe congénit.
48	CALAS	C		En vie à 23 mois		Letterer-Siwe
49	JARAUSCH	A.Sg	4 sem.	D	+	Granulome réticulo-histio- cytaire proche H.S.C.
50	BURTMAN	A.C.	19 mois	D		Réticulose cutanée congénitale (L.S.)
51	1	A.C.	9 mois	D	+	Letterer-Siwe
52	HAMILTON 2	A.C.	9 sem.	D	+	Letterer-Siwe
53	3	A.C.	Stationnaire suivi 3 M.			Letterer-Siwe
54	LYONNET	A.C.		En vie à 3 ans		Réticulose histio-mono- cytaire maligne congéni.
55	CALVANI	A.C.	8 jours	D	+	Histiocytopathie congé- nitale maligne N.N.
56	DLUHOS			D	+	Letterer-Siwe
57	CARBONNEL	A.C.	19 mois	D	+	Letterer-Siwe
58	NEZELOF			En vie à 5 ans		Histiocytose X
59	SKODACEK	A.C.Sg Purinethol	4 jours	D	+	Myéloréticulose N.N. ou Réticulose leucémique néoplasique congénitale
60	ROVINSKI	A.C.Sg	10 sem.	D	+	Letterer-Siwe
61	SACREZ	A		En vie à 8 ans		Pseudo Réticulo-histio- cytose maligne
62	MALLET	A.C.	3 mois 1/2	D	+	Letterer-Siwe
63	COHEN			Mort-né	+	Letterer-Siwe
64	1					Letterer-Siwe
65	JONES 2					Letterer-Siwe
66	3					Letterer-Siwe
67	HERTZ	C. Vin- cristine		En vie à 3 ans		Letterer-Siwe
68	ROSSIER	C.RX VLB.		En vie à 5 ans		Histiocytose X congénitale

RETICULOHISTIOCYTOSES MALIGNES DU NOUVEAU-NE

Les "réticuloses malignes" représentent un groupe nosologique confus aux nombreuses formes anatomo-cliniques et aux plus nombreuses encore dénominations : réticulose histio-monocytaire, réticulo-endothéliose néoplasique, réticulo-blastomatose, réticulose histiocytaire maligne etc... NEZELOF rappelle en 1970 que "ces affections représenteraient la leucose, ou mieux, la déviation cancéreuse du tissu réticulo-histiocytaire", leur point commun le plus évident étant leur évolution constamment et souvent rapidement fatale.

HISTORIQUE - ESSAI DE DEFINITION

L'évolution des idées quant aux affections malignes du système réticulo-endothélial peut être analysée à partir de deux types de travaux qui ont soulevé d'emblée des controverses et posé des questions loin d'être résolues :

- La première série de ces travaux concerne les leucémies dites à monocytes : quelle que soit l'origine de cette cellule, ses relations étroites, sinon sa parenté, avec les cellules du système défini par ASCHOFF et KIYONO permettent de présumer une pathologie commune, ou du moins très difficile à différencier. De nombreux auteurs considèrent donc la plupart de ces leucémies à monocytes comme une expression particulière du syndrome malin des maladies du système réticulo-histiocytaire. Cette forme, individualisée par SACREZ sous le nom de leuco-réticulose, fait l'objet du chapitre suivant.

- La seconde catégorie de travaux étudie les autres formes de réticuloses malignes alors qualifiées d'"aleucémiques", que NEZELOF désigne comme une "prolifération systématisée, irréversible, atypique, paraplasique du tissu réticulo-histiocytaire", groupe polymorphe et mal limité dont il est difficile de dégager un tableau précis et unique, mais qui correspond bien à des réalités cliniques et anatomo-pathologiques.

La maladie de LETTERER-SIWE a été considérée à l'origine comme une forme de ces réticuloses malignes, et l'est encore par un certain nombre d'auteurs. CAZAL rappelait encore en 1969, que cette maladie n'est que la forme chez le nourrisson et le petit enfant de sa "réticulose histio-monocytaire", qui s'observe à tous les âges de la vie. LAUGIER et HUNZIKER en 1972 évoquent la maladie de LETTERER-SIWE comme une variété clinique des réticuloses malignes qu'ils présentent comme une hémato dermatie assez nettement limitée à côté du mycosis fongicide, des manifestations cutanées de la maladie de HODGKIN et des diverses formes de leucémies. Il ne semble pas qu'une solution "définitive" puisse actuellement être apportée à ces problèmes malgré les études de grandes séries ainsi que les constatations récentes apportées par l'étude en microscopie électronique : le facteur étiologique demeure inconnu.

La seconde forme individualisée dans ce groupe de réticuloses aleucémiques l'a été pour la première fois en 1939 par SCOTT et ROBB-SMITH (245) sous le nom de réticulose histiocytaire médullaire, plus particulière à l'adulte et voisine morphologiquement de la maladie de HODGKIN et de certaines réticulosarcomatoses. Outre les 10 observations (4 personnelles et 6 de la littérature publiées sous différents noms) des premiers auteurs, il en existe actuellement une vingtaine chez l'adulte. Cette forme semble très rare chez l'enfant puisque trois observations seulement en sont publiées : celle de FOWLER (220) en 1960, qui

concerne une fillette de 4 ans 1/2, et deux cas de SACREZ et coll. (242) en 1964 (2 garçons de 9 et 10 ans) : la durée d'évolution (toujours mortelle) de la maladie est inférieure à un an à partir de la découverte des premiers symptômes. La symptomatologie clinique est peu spécifique : c'est celle des réticuloses malignes (adénopathies et hépatosplénomégalie presque constantes, mais pas de manifestations cutanées). Le tableau hématologique est également peu spécifique (anémie et leucopénie progressives). Un critère anatomique essentiel signerait la maladie et la différencierait des autres réticuloses malignes : la prolifération réticulo-histiocytaire polymorphe dans les organes atteints est remarquable par la disposition nodulaire non granulomateuse avec souvent une nécrose centrale fibrino-hémorragique et une prolifération fibreuse secondaire. Les images d'érythrophagocytose sont en outre fréquentes. Mais CATHALA et BOULENGER dès 1941 (76-77) citent les observations de SCOTT et ROBB-SMITH comme des cas de réticuloses histiocytaires aiguës à évolution maligne (SCOTT et ROBB-SMITH avaient d'ailleurs présenté leurs quatre cas personnels comme des formes atypiques de maladie de HODGKIN avant de les individualiser sous le nom de réticulose histiocytaire médullaire). De même CAZAL en 1946 les identifie à sa "réticulose histiomonocytaire". GRAY et TAYLOR (223) en 1953 à propos de l'évolution en leucémie à monocytes de la réticuloendothéliose aiguë, ABEL et coll. (191) en 1954, présentant un cas de réticulose maligne à localisation médullaire pure, CH'IN KUANG YU et coll. (209) en 1964, à propos de 27 cas de réticuloendothéliose aleucémique, étudient des cas analogues à ceux initialement décrits par SCOTT et ROBB-SMITH : il s'agit d'une forme clinique un peu particulière des réticuloses malignes aleucémiques qu'il n'est probablement pas justifié d'individualiser. Sous cet aspect du moins, il n'existe aucune observation néonatale.

FARQHAR et CLAIREAUX (217) décrivent en 1952 une variante de la réticulose histiocytaire médullaire de SCOTT et ROBB-SMITH : il s'agit de trois enfants

de la même fratrie, la maladie débute au cours des premiers mois (huit semaines, neuf semaines et à la naissance) et le décès survient rapidement au bout de quelques semaines. Rapportant en 1958 le cas du quatrième enfant de la famille (début de la maladie à 14 semaines, mort à 19 semaines) ; FARQHAR, en accord avec MARSHALL (232) soutient l'autonomie de cette "réticulose hémophagocytaire familiale" en soulignant, outre le caractère familial de l'affection, l'originalité de l'atteinte histopathologique : infiltration inégalement diffuse et non destructrice, d'éléments cellulaires polymorphes jugés d'après leurs caractères morphologiques et les images de contiguïté avec les cellules des sinus spléniques, hépatiques et ganglionnaires, comme de type et d'origine histiocytaire. Cette prolifération réticulo-histiocytaire est remarquable par l'importance des images de phagocytose observées (érythrophagocytose, mais aussi leuco et thrombophagocytose). FARQHAR considère cette hémophagocytose exagérée comme responsable de la pancytopénie progressive observée au cours de l'évolution de la maladie.

Depuis cette première observation en 1952 ont été publiés d'autres cas de réticuloses familiales, souvent sous d'autres dénominations comme toujours tant que le facteur étiologique reste inconnu. L'hémo ou l'érythrophagocytose qui a permis l'individualisation de la maladie semble avoir un caractère inconstant puisqu'elle n'est pas observée sous une forme typique dans tous les viscères, ou chez tous les membres de la famille atteints de la maladie.

L'individualisation nosologique de cette forme familiale s'est faite aux dépens d'affections voisines, et il faut rapprocher de la réticulose hémophagocytaire familiale décrite par FARQHAR des observations analogues publiées sous d'autres noms, toutes ces observations soulignant sur le plan clinique le caractère familial, l'évolution mortelle, la fréquence de l'atteinte encéphalique, la difficulté du diagnostic, et sur le plan anatomo-pathologique la diffusion et le polymorphisme de l'infiltration cellulaire et l'inconstance de l'hémophagocytose :

- Certaines observations de maladies de LETTERER-SIWE "familiales" semblent correspondre en fait à la maladie décrite par FARQHAR ; ainsi la plupart des cas publiés par REESE et LEVY (1951) -237-, BATSON (1955) -64-, LAUSECKER (1956) -227- FALK et GELLEI (1957) -216-, ROGERS et BENSON (1962) -238-, SCHOEK, PETERSON et GOOD (1963) -243-. Mais il faut souligner que FALK et GELLEI considèrent que la maladie décrite par FARQHAR est en fait une authentique maladie de LETTERER-SIWE et donc que le cadre nouveau proposé par FARQHAR ne se justifie pas.
- La "lympho-histiocytose généralisée" décrite en 1961 par NELSON et coll. -234- chez trois frères et soeurs (début de la maladie à trois mois, six ans et demi et trois ans) semble identique à la maladie décrite par FARQHAR. Les deux cas de MOZZICONACCI et coll. (1965) -233- sont exactement superposables à ceux de NELSON chez deux frères de sept et cinq ans.
- De même la "lymphohistiocytose érythrophagocytaire familiale" décrite par MAC MAHON et coll. -230- en 1963 (atteignant la soeur à deux mois et le frère dès la naissance) ne semble pas différente de la maladie décrite par FARQHAR. MARRIAN -231- en 1963, GOODALL en 1965 -222 bis- BELL en 1968 -197 bis- décrivent des cas analogues. Les cas de VARADI et coll. -249- publiés en 1964 sous le titre de "réticulose hémophagocytaire" présentent les mêmes images histologiques, mais ils n'ont pas le caractère familial des cas précédents.
- La maladie de CHEDIAK-HIGASHI décrite par DONOHUE et BAIN -215- (1957) est une affection mortelle qui n'a à priori, aucune ressemblance clinique ou hématologique avec les cas

précédents (infections répétées, troubles de la pigmentation et présence dans le cytoplasme des cellules de volumineux lysosomes, particulièrement évidents dans les polynucléaires où ils sont connus sous le nom de corps de DOHLE).

Mais cette maladie de la seconde enfance est constamment mortelle, et les lésions histologiques relevées à l'autopsie sont très voisines de celles de la lymphohistiocytose familiale : NELSON et après lui LUKES pensent qu'il s'agit probablement de deux formes cliniques de la même maladie.

. Selon NEZELOF en 1970, la lymphohistiocytose familiale semble bien être une affection héréditaire, obéissant aux lois de l'hérédité récessive autosomique. L'ordre de naissance dans la fratrie ne semble avoir aucune influence sur l'extériorisation de la tare. Les parents sont sains, et on ne connaît aucun exemple de consanguinité. Les premières manifestations de la maladie surviennent habituellement tôt dans la vie, parfois dès les premières semaines ou même dès la naissance (cas III de FARQHAR, cas II de MAC MAHON, cas I de ROGERS et BENSON). Le critère "familial", l'aspect clinique et même les images histologiques ne semblent pas suffisamment constants pour que toutes ces observations soient celles d'une seule maladie. Là encore, l'ignorance du facteur étiologique condamne à des "descriptions" purement morphologiques probablement inexactes. Quoi qu'il en soit, les formes néonatales posent avec les autres réticuloses malignes congénitales, des problèmes de diagnostic au même titre que la maladie de LETTERER-SIWE (Tableau XIII).

Enfin, dans le groupe des réticuloses malignes de l'enfant, une forme individualisée par SACREZ en 1954 semble représenter une entité très particulière au nouveau-né : après avoir décrit ce premier cas comme une maladie de LETTERER-SIWE congénitale, SACREZ et coll. l'ont isolé de celle-ci en raison de caractères anatomocliniques qui leur sont apparus comme spécifiques de ce qu'ils ont appelé "Réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né". Si l'on admet les critères retenus par SACREZ pour définir ce groupe, le nombre de publications actuelles de réticulo-histiocytoses malignes congénitales est très restreint :

- Cas de SACREZ et coll. en 1954.
- Cas de AMATO en 1955 publié sous le nom "d'histiopathie congénitale chez un enfant prématuré" -193,195-.
- Cas de FONTAN et coll. en 1958 décrit comme "réticulo-myélose congénitale chez un enfant prématuré" -219-.
- Cas de AHNQUIST et HOLYOKE en 1960 présenté comme une maladie de LETTERER-SIWE congénitale -192-.
- Cas de CALVANI et coll. en 1962 publié sous le même nom que celui de AMATO -200-.
- Cas de SKODACEK et BABALA en 1963 décrit comme une "myéloréticulose néonatale, ou réticulose leucémique néoplasique congénitale"-247-.
- L'observation de COHEN et coll. en 1966 sous le titre de "maladie de LETTERER-SIWE" -79- chez un prématuré, mort quelques instants après la naissance (pas de respiration spontanée) est exactement superposable, par ses caractères anatomo-cliniques, aux observations précédentes.
- SACREZ classe à part l'observation de LYONNET et coll. -229- publiée en 1961 sous le titre de "réticulose histiomonocytaire maligne congénitale" en raison de l'évolution favorable de l'affection due à sa faible gravité ou à la théra-

peutique instituée, bien qu'elle réponde aux autres critères de sa réticulohistiocytose maligne congénitale. D'autres observations se rapprochent aussi de cette maladie, mais l'absence d'études histologiques précoces, et l'impossibilité de définir les délais d'apparition d'une réticulose congénitale les font également écarter par SACREZ. De même en ce qui concerne des observations anciennes étiquetées par leur auteurs leucoses, ou HODGKIN, ou carcinome du thymus, ou lymphosarcomes. Ces observations sont résumées dans le tableau XII puisqu'elles présentent les mêmes problèmes nosologiques.

. Le nombre d'observations de cette forme particulière est donc très limité, et l'étiopathogénie de ces cas -comme d'ailleurs de toutes les réticuloses de ce type- reste parfaitement inconnue ; là encore il ne s'agit donc que d'un "cadre" descriptif commode, que les études ultérieures permettront peut-être d'isoler ou de rapprocher des autres manifestations de la pathologie du système réticulo-histiocytaire.

PROBLEMES NOSOLOGIQUES

L'individualisation de ce groupe si confus des "réticulo-histiocytoses malignes du nouveau-né" -pour contestable que soit la classification utilisée ci-dessus- n'a d'intérêt, dans le cadre de cette étude, que dans la mesure où ces affections présentent de nombreux caractères anatomo-cliniques communs à la fois avec la maladie de LETTERER-SIWE du nouveau-né, telle qu'elle a été décrite précédemment, et avec des hémopathies congénitales plus rares qui font l'objet du chapitre suivant. Il s'agit donc de cas "frontières" dans la pathologie du système réticulo-histiocytaire, à la limite de deux types d'affections dont la parenté est d'ailleurs mal précisée, en raison des nombreuses inconnues qui subsistent dans ce domaine.

I . LES FORMES FAMILIALES : LYMPHOHISTIOCYTOSE

Il est difficile d'affirmer que tous les cas cités décrivent la même maladie et aucun élément de ces observations ne permet de trancher en faveur d'une telle hypothèse. Il s'agit donc une fois de plus de la description purement morphologique d'une "entité" anatomo-clinique assez cohérente, assez voisine de la maladie de LETTERER-SIWE.

ASPECTS CLINIQUES

La majorité des cas décrits (tableau XIII) concerne des enfants très jeunes, souvent dès les premières semaines de la vie, quelquefois dès la naissance, et à ce titre représente l'un des diagnostics de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale. Quelle que soit la dénomination utilisée par l'auteur, le fait de cas familiaux, concernant soit des jumeaux vrais, soit des enfants successifs n'ayant jamais été en contact les uns avec les autres offre l'intérêt tout particulier d'une notion étiologique sûre qui manque dans toutes les maladies analogues.

Le tableau clinique de la maladie est très variable et présente avec la maladie de LETTERER-SIWE à la fois de nombreux points communs et des éléments différentiels :

- Des signes cutanés existent dans quelques observations, mais n'ont pas le caractère constant de ceux de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale. Il s'agit d'éruptions maculo-papuleuses et purpuriques très différentes de la dermatose de LETTERER-SIWE, et par leur aspect clinique, et surtout par leurs caractères histologiques, qui ont permis d'isoler ce groupe. C'est d'ailleurs l'un des critères permettant de dire que certaines publications de maladies de LETTERER-SIWE familiales appartiennent en fait à cette entité

- La fièvre et l'altération rapide de l'état général sont des signes pratiquement constants mais n'ont aucun caractère propre.
- L'hépatosplénomégalie est toujours signalée, parfois considérable et pouvant s'accompagner d'un ictère ou d'un syndrome hémolytique.
- L'atteinte ganglionnaire (en dehors d'une infection locorégionale) est rare et toujours discrète, contrastant avec l'importance de la splénomégalie. Mais ce n'est pas un caractère distinctif suffisant par rapport à la maladie de LETTERER-SIWE.
- Il n'y a jamais de localisation osseuse ou pulmonaire (sauf dans l'observation de NELSON mentionnant des troubles respiratoires en fin d'évolution de la maladie).
- Les manifestations neurologiques semblent appartenir en propre à cette maladie, bien qu'elles ne soient pas constantes. Il s'agit de symptômes évoquant soit une méningo-encéphalite, soit une polynévrite sensitivo-motrice. Dans tous ces cas, l'analyse du liquide céphalo-rachidien a mis en évidence une discrète lymphocytose et une hyperalbuminorachie.

. Du point de vue clinique, maladie de LETTERER-SIWE et lymphohistiocytose familiales représentent donc des maladies voisines du système réticulo-histiocytaire avec chez le nouveau-né :

- Une localisation hépatosplénique fréquente dans les deux cas, quelquefois ganglionnaire,
- Des localisations cutanées, pulmonaires et osseuses dans la maladie de LETTERER-SIWE, encéphaliques dans la lymphohistiocytose familiale.

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

Dans tous les cas décrits, le tableau clinique est celui d'une pancytopénie.

- L'anémie est généralement importante et hypochrome. Il n'existe aucune anomalie de l'hémoglobine, ni de la résistance globulaire. La durée de vie des hématies (lorsqu'elle a pu être étudiée par le radiochrome) est diminuée (érythrophagocytose, auto-immunisation). Il existe parfois un syndrome hémolytique présent chez le malade et ses ascendants et marqué par un test de COOMBS positif.

. Il s'agit toujours d'une anémie fortement régénérative, avec réticulocytose élevée (en valeur absolue) et normoblastose. Cette régénération est évidente sur les myélogrammes où la lignée érythroblastique est hyperplasique.

- La leucopénie est également constante et porte surtout sur les granulocytes (50 granulocytes par mm^3 en fin d'évolution dans l'observation de MARRIAN). La lymphocytose relative plus ou moins accentuée de ce fait est constituée de cellules parfois dysmorphiques en général non identifiées (cellules mononucléées anormales). L'hyperplasie de la moëlle concerne fréquemment la lignée myéloïde (augmentation des formes jeunes, alors que les éléments mûrs paraissent diminués).

- La thrombopénie est aussi pratiquement constante, et la répétition d'un syndrome hémorragique -ou sa gravité d'emblée- est l'une des causes de la mort. Là encore, la richesse de la lignée mégacaryocytaire est fréquente sur les myélogrammes.

- En outre, les myélogrammes peuvent montrer des images plus spécifiques : éléments réticulo-histiocytaires en nombre anormalement élevé, identiques à ceux observés sur les prélèvements autopsiques dans tous les organes infiltrés (hémopoïétiques et viscéraux, y compris le système nerveux central).

ANATOMO-PATHOLOGIE

L'originalité de l'atteinte histopathologique a été signalée par FARQHAR et lui a permis de différencier cette maladie des autres réticuloses malignes : l'infiltration lympho-histiocytaire atteint tous les viscères et particulièrement :

- le foie où elle intéresse surtout les espaces-
portes,
- La rate où elle occupe les sinusoides de la pulpe
rouge,
- les ganglions où elle masque l'atrophie lymphoïde,
- le tissu nerveux où elle atteint les méninges,
- la moëlle hématopoïétique.

Cette infiltration n'altère jamais la structure de l'organe intéressé, et prédomine presque toujours auprès des vaisseaux. L'hémophagocytose est fréquente, mais inconstante ou tardive : le terme de "lymphohistiocytose familiale" semble donc mieux adapté que celui de "réticulose hémophagocytaire familiale" utilisé par FARQHAR. La physiopathologie de cette maladie reste inconnue, les lésions histologiques n'évoquant pas un processus tumoral ou leucémique.

En conclusion, cette affection, comportant de nombreux points communs avec la maladie de LETTERER-SIWE semble toutefois bien différenciée de celle-ci du point de vue clinique et histopathologique. L'intensité de l'atteinte hématologique, surtout lorsque le myélogramme met en évidence des images d'érythrophagocytose apporte un argument de plus en faveur de diagnostic. La place de la lymphohistiocytose familiale dans le cadre des réticuloses malignes du nouveau-né reste à définir en fonction de son étiologie. Aucun traitement n'est efficace.

II . RETICULOHISTIOCYTOSE MALIGNE DU NOUVEAU-NE

Ce groupe très restreint isolé par SACREZ pourrait être considéré comme une forme un peu particulière de la maladie de LETTERER-SIWE. La diffusion des lésions, leur caractère multiviscéral, la sévérité de l'évolution sont autant de points de ressemblance entre les deux maladies, et il est impossible encore actuellement, de préciser leurs rapports du fait que la solution de ce problème est liée à la connaissance des étiologies. C'est donc en soulignant les différences anatomo-cliniques que l'on peut tenter de définir cette entité.

ETUDE CLINIQUE

Toutes les observations de ce groupe ont un début strictement congénital et même anténatal dans l'observation de ÅHNQUIST, qui concerne un garçon mort-né : 24 heures avant l'accouchement le médecin notait au toucher vaginal la présence de nodules cutanés sur le cuir chevelu du fœtus.

I . Les signes cutanés représenteraient le critère essentiel de diagnostique de la maladie :

- Toutes les lésions décrites dans la maladie de LETTERER-SIWE congénitale peuvent exister : éruptions maculopapuleuses superficielles plus ou moins hémorragiques, ou bulleuses, ou atrophiques, avec parfois des localisations muqueuses.
- Mais surtout, on retrouve dans tous les cas, outre cette éruption classique, des éléments nodulaires caractéristiques il s'agit de formations tumorales profondes, intra ou sous-cutanées, plus ou moins enchâssées dans le derme et parfois seulement perceptibles à la palpation. Leur taille est variable, le diamètre des plus volumineuses atteignant cinq centimètres dans une observation. Ces nodules sont recouverts d'une peau normale, ou ulcérée. Ils sont parfois

confluents. Leur caractère hémorragique est pratiquement constant.

- On a aussi signalé des éléments angiomateux, des suffusions hémorragiques de petites dimensions, un purpura pétéchial d'apparition secondaire. Tous ces éléments sont ceux de la forme habituelle de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale.
- L'évolution des lésions cutanées "classiques" est analogue aux formes déjà décrites, seul FONTAN signale une nette régression des lésions nodulaires.

2°. Les autres signes cliniques ne sont en rien différents de ceux de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale. Il est de toutes façons impossible, dans une série aussi limitée, d'en tirer un argument de fréquence. On retrouve ainsi signalées dans les observations :

- L'hépatomégalie parfois très importante et à peu près constante (6 fois sur 7).
- La splénomégalie (4 fois sur 7).
- Les adénomégalies (4 fois sur 7) souvent axillaires et inguinales, mais parfois généralisées.
- Les autres localisations ... pulmonaire (2 fois), osseuse (1 fois), thymique (3 fois), ne diffèrent en rien de celles de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale.
- Parmi les autres manifestations, on relève encore l'existence quasi constante de la fièvre, au moins en fin d'évolution (indépendamment de toute surinfection), d'un ictère, difficile à différencier de l'ictère physiologique néonatal, et d'un syndrome hémorragique non seulement cutanéomuqueux mais aussi digestif, rénal et cérébro-méningé. Dans l'observation de SACREZ, l'examen du fond d'oeil au deuxième jour met en évidence d'importantes hémorragies rétiniennees "en ra-

quettes" analogues à celles observées au cours des leucoses.

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

L'atteinte sanguine est au premier plan dans ce type de réticuloses.

1 . Le sang périphérique

Les globules rouges. L'anémie est variable. Importante dans une observation, elle est très discrète dans les autres, mais doit être évidemment interprétée par rapport à la polyglobulie physiologique néonatale. Les contrôles ultérieurs, lorsqu'ils ont été faits, ne montrent pas de tendance nette à l'aggravation de cette anémie.

Elle s'accompagne dans trois observations (sur les cinq où l'étude hématologique a été faite) de signes de régénération globulaire : réticulocytose et surtout érythroblastose importante.

En outre, toutes les observations rapportent de l'anisocytose, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie.

Les globules blancs. La leucocytose est également variable. En tenant compte de la présence d'érythroblastes dans le nombre des cellules nucléées, le taux des globules blancs est abaissé (1 fois), normal (2 fois) ou très élevé (2 fois). L'étude de la formule blanche est essentielle et met en évidence deux ordres de faits :

- D'une part, l'existence d'une "réaction" myéloïde habituellement considérée comme la conséquence d'un processus irritatif accessoire au cours de la réticulose. Il existe une neutropénie relative, et parfois absolue, contrastant avec un nombre élevé d'éléments jeunes de la lignée granulocytaire, réalisant même dans l'observation de

SKODACEK un tableau de leucémie myéloïde chronique. Pour cette raison, SKODACEK et FONTAN parlent de "réticulomyélose", bien que la réaction myéloïde leur apparaisse comme secondaire à la prolifération réticulaire, substratum fondamental du processus néoplasique.

- D'autre part, et surtout, l'envahissement du sang circulant par ce processus néoplasique réticulohistiocytaire sous des aspects divers : "monocytes" normaux pour CALVANI, "cellules histiomonocytaires" pour AMATO, "cellules réticulaires polymorphes" pour FONTAN, "cellules monocytoïdes" pour SKODACEK, "paramyéloblastes monocytoïdes" pour SACREZ, cellules évoquant celles de la leucose à monocytes dont les aspects seront étudiés ultérieurement.

Les plaquettes sont étudiées dans quatre observations. Leur nombre et leur aspect sont normaux dans l'observation de FONTAN, il y a thrombopénie dans les trois autres.

La crase sanguine. Seul AMATO note l'existence d'un déficit en facteurs plasmatiques de la coagulation qu'il estime dû à la réticulo-histiocytose et non à un simple trouble transitoire néonatal, en raison de la sévérité de cette atteinte.

2 . La moëlle osseuse

Les études faites pendant la vie sont trop incomplètes pour que l'on puisse en tirer des conclusions valables : ponction sternale "blanche" dans l'observation de SKODACEK, myélogramme normal pour CALVANI, aspect très polymorphe pour SACREZ avec forte prédominance granulocytaire, biopsie de moëlle dans

l'observation de AMATO où toutes les lignées normales sont présentes, mais où existent de nombreux histiocytes.

Cette prolifération des cellules histiocytaires et réticulaires est mise en évidence post mortem dans toutes les observations.

ANATOMO - PATHOLOGIE

Les lésions observées sont les mêmes que celles de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale. L'examen anatomopathologique complet montre que le derme et la plupart des parenchymes viscéraux (et surtout le foie, la rate, les ganglions, le thymus et les poumons) sont plus ou moins largement infiltrés de cellules réticulaires de types divers, avec des formes volumineuses à gros noyau irrégulier et grimaçant, au sein d'une trame conjonctive lâche. La prolifération réticulaire est la même que celle décrite précédemment, allant de cellules du type monocytes adultes normaux à des cellules plus jeunes, parfois bi ou multinucléées. A cette prolifération relativement massive et monomorphe peuvent s'ajouter des phénomènes de nécrose localisée, d'hémorragies microscopiques, et éventuellement une prolifération accessoire de lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles et surtout de cellules myéloïdes jeunes.

Parmi ces éléments deux sont peut-être en faveur de l'individualité de cette entité par rapport à la maladie de LETTERER-SIWE congénitale :

- D'une part le caractère beaucoup plus monomorphe des lésions histologiques et la présence fréquente de cellules réticulaires "anormales" de taille volumineuse, à cytoplasme abondant et à noyau volumineux, irrégulier, grimaçant, parfois nucléolé.
- D'autre part, l'aspect particulier des lésions cutanées nodulaires qui sont profondes, dermo-hypodermiques (occupant plus particulièrement les crêtes interpapillaires).

Ces quelques observations présentent donc des caractères anatomocliniques très voisins de ceux de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale décrite précédemment. Leur caractère évolutif explosif n'est pas un critère différentiel suffisant, puisque la précocité des premières manifestations de la maladie -dès la naissance- est statistiquement l'un des meilleurs signes de pronostic très sévère de la maladie. D'ailleurs l'observation de LYONNET est à cet égard très significative : le tableau clinique (et en particulier cutané) et hématologique était à la naissance exactement superposable à celui des observations de ce groupe, alors que la "guérison" a été obtenue après une corticothérapie prolongée.

EN CONCLUSION

Deux groupes de maladies a priori assez différentes posent avec la maladie de LETTERER-SIWE congénitale des problèmes nosologiques dans le cadre des réticulohistiocytoses :

- Les cas familiaux de lymphohistiocytose n'évoquent pas un phénomène tumoral ou leucémique et semblent bien représenter une maladie héréditaire obéissant aux lois de l'hérédité récessive autosomique. L'hypothèse d'un chimérisme cellulaire ou tissulaire n'a jamais été confirmée (la seule étude caryotypique faite par BELL en 1968 sur des cellules lymphocytaires était normale). Ces cas ne devraient pas poser un gros problème de diagnostic différentiel avec la maladie de LETTERER-SIWE, encore que les tableaux cliniques soient parfois assez voisins.
- Le groupe individualisé par SACREZ, contrairement à ces cas familiaux, ne présente aucun caractère étiologique particulier, héréditaire ou familial, et toute discussion nosolo-

logique avec la maladie de LETTERER-SIWE semble bien difficile. Il n'en reste pas moins vrai que l'aspect hémato-
logique de ces observations leur confère un intérêt
tout particulier en les plaçant exactement à la limite
entre les réticuloses "aleucémiques" et les leucémies
congénitales de type monocyttaire.

Observations	N° Enf.	Sexe	Date 1° manifest	Durée Ev.	Mode Ev.	Diagnostic
REESE et LEVY 1951 (237)	1 3	F F	19 jours 67 jours	15 jours 1 mois	D D	L.S. familiale
BASS cité par FREUD (221) 1951						L.S. chez trois nourrissons collatéraux
BIERMAN (69) 1952	jumeaux				Guéris à 3 ans et 6 mois	Non lipid R.E. (L.S.)
FARQHAR (217) 1952	1	M	7 sem.	3 sem.	D	Familial
1958	2	F	9 sem.	3 mois	D	haemophagocytic
	3	F	Naissance	?	?	reticulosis
	4	M	14 sem.	1 mois	D	
LIGHTWOOD et TIZARD 1954 (cité 244)	jumeaux	M M	6 mois 3 mois?	?	Guéris à 14 mois	Infantile non lipid R.E. (L.S.)
BATSON (64) 1955		M	13 mois	2 mois	D	Acute non lipid disseminated RE
LAUSECKER (227) 1956		M M	2 mois 1 mois	5 mois ?	D D	Abt-Letterer Siwe
FALK et GELLEI (216)	2 3	M F	4 ans ?	1 mois qq mois	D D	R.E.L.S.
1957	2	M	5 mois	3 jours	D	L.S. 3ème enfant mort de cause non i- dentifiée sans doute L.S.
2 familles	4	M	6 sem.	3 jours	D	
NELSON (234) 1961	2 3 6	M F M	3 mois 6 ans 1/2 3 ans	1 mois 7 mois 5 mois	D D D	Generalized lympho-histio- cytic infiltra- tion.
ROGERS et BENSON (238) 1962	5 6	M F	2 jours 2 mois	2 mois brève	D D	L.S.
MAC MAHON (230) 1963	1 2	F M	2 mois Naissance	1 mois 10 mois 1/2	D D	Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis
MARRIAN et SANERKIN (231) 1963	1 2	M F	2 mois 4 mois	3 sem. 3 sem.	D D	Familial histio- cytic or haemopha- gocytic reticulosis
SCHOEK (243) 1963	3 4	M M	3 mois 3 sem.	4 mois 4 mois	D D	L.S.
MOZZICONACCI 1965 (233)	1 2	M M	7 ans 5 ans	2 ans et 9 mois 1 an	D D	Lymphohistiocytose familiale
BELL 1968 (197 bis)	deux coll.			?	D D	Familial haemophagocytic reticulosis

TABLEAU XIII

Formes familiales des réticuloses malignes

LEUCOSES CONGENITALES A MONOCYTES

Les réticuloses malignes représentent pour certains auteurs (CATHALA et BOULENGER, (77), BOURONCLE (272)...) le leucose du tissu réticulo-histiocytaire, aussi décrite comme réticulose histiomonocytaire (CAZAL -278-, réticulose médullaire (SCOTT et ROBB-SMITH -245-), réticulosarcomatose (DREYFUS -296-). Le problème essentiel de ces leucoses, qui d'ailleurs n'est pas résolu, tourne autour de la nature réelle du monocyte discutée en un autre chapitre. Les rares formes congénitales n'échappent pas à cette difficulté générale de définition et posent avec les réticuloses malignes congénitales d'intéressants problèmes nosologiques.

HISTORIQUE - DEFINITIONS

I . LA LEUCEMIE A MONOCYTES

La classification des leucémies en myéloïdes et lymphoïdes par EHRLICH en 1880, puis l'individualisation par EBSTEIN en 1889 des leucémies aiguës, divisées peu après en lymphoblastiques (FRAENKEL 1895) et myéloblastiques (NAEGELI, 1900 -342-) laissaient supposer que l'isolement du monocyte par SCHILLING en 1912 allait conduire à la description d'une leucémie monocyttaire. Cependant les travaux d'ASHOFF et KIYONO faisaient du monocyte une cellule à part, trait d'union entre les éléments réticulo-histiocytaires peu différenciés et les cellules sanguines bien caractérisées. A l'état physiologique comme à l'état pathologique, cette cellule s'intégrait mal dans les conceptions relatives à la genèse des éléments figurés du sang, et tous les travaux ultérieurs essaient de répondre à cette question.

En 1913, SCHILLING et son assistant RESCHAD (348) publient l'observation d'un homme de 33 ans mort dans un tableau d'hémopathie maligne aiguë, avec envahissement du sang, de la moëlle, de la peau, du foie, de la rate, par de grands éléments mononucléaires. Cette observation, confuse et incomplète (RESCHAD ayant dû quitter précipitamment l'Allemagne) ouvre la querelle de la leucémie à monocytes. NAEGLI considère la leucémie à monocytes comme une variante initiale, souvent transitoire de la leucémie à myéloblastes en laquelle elle se transforme si la survie du malade est suffisamment longue. En 1931, il affirme même qu'il existe seulement des monocytoses réactionnelles au cours de maladies diverses, dont les leucémies myéloblastiques, ou des leucémies myéloblastiques à éléments difformes, qui n'ont avec le monocyte qu'une ressemblance grossière : il nie l'existence de vraies leucémies à monocytes.

Cependant les observations se multiplient : FLEISCHMANN en décrit trois, puis BIRGEL et Von HOSSLIN. NAEGLI présente ces observations (auxquelles il ajoute deux cas personnels) comme des formes transitoires de leucose myéloblastique. EWALD (302) en 1923, observe un cas de "réticuloendothéliose leucémique". MERCKLEN et WOLFF (30) en 1928, DAMESHEK (283) en 1930, DOAN et WISEMAN (294) en 1934, LYNCH (332) en 1936, OSGOOD (341) en 1937, ainsi que MONTGOMERY et WATKINS (336), DI GUGLIELMO (292) puis DOWNEY (295) en 1938, FREEMANN et KALETSKY (304) en 1939 précisent les caractères de la maladie et tentent de concilier les opinions de SCHILLING et NAEGLI. DOWNEY, entre autres, différencie deux formes de leucémies à monocytes : la leucémie histiomonocytaire, qui correspond au tableau décrit par SCHILLING, et la leucémie myélomonocytaire, selon NAEGLI.

Peu à peu se trouvent ainsi individualisés deux types de leucémies aiguës à "monocytes". De nombreux auteurs, à la suite de NAEGLI, soulignent dans la majorité des cas rapportés la présence d'une prolifération myéloblastique associée à la prolifération monocytaire, et admettent cette forme comme un type particulier de leucémie myéloïde. Karl ROHR (42), élève

de NAEGLI, défend cette conception de la leucémie myélomonocytaire, très liée aux leucémies granuleuses. Les formes habituelles sont aiguës, on y trouve, dans le sang surtout, mais aussi dans la moëlle des blastes d'aspect myéloblastique, et de nombreux éléments difficiles à classer, transition entre myéloblastes et monocytes. Au fur et à mesure de l'évolution, les monocytes disparaissent au profit des blastes et la fin est celle d'une myélose aiguë typique. Les quelques formes chroniques sont caractérisées par l'existence d'une monocytose isolée précédant l'installation plus ou moins rapide d'une leucémie aiguë myéloblastique.

Les études cytochimiques (présentées ailleurs) confirment et renforcent cette opinion. Bon nombre de leucémies où les méthodes classiques de coloration avaient en évidence des éléments monocytoïdes ou même des monocytes morphologiquement normaux sont en réalité des leucémies myéloblastiques pures, dont elles ont tous les caractères. Dans d'autres cas, la leucémie est dite "myélomonocytaire", car la prolifération myéloblastique s'accompagne d'une monocytose vraie (le plus souvent initiale) vérifiée ou révélée par la cytochimie, et dont la signification n'est pas évidente. Enfin, il existe de vraies leucémies à monocytes où toutes les cellules, des blastes jusqu'aux monocytes, ont tous les caractères cytochimiques de la "lignée" monocyttaire. Ce groupe est nommé par LENNERT (23-24) "Réticulose à cellules réticulaires moyennes" et correspond à la leucémie qu'avait voulu décrire SCHILLING. CAZAL a de nombreuses reprises l'individualise fermement comme une variété leucémique de sa réticulose histiomonocytaire, ce que BESSIS (4) souligne en écrivant : "La leucémie à monocytes coïncide toujours avec une réticulose histiomonocytaire, dont elle n'est que l'expression contingente". C'est aussi l'opinion de DAMESHEK, ROHR et MATHE, mais il faut noter que de nombreux auteurs nient cette interprétation, ou du moins considèrent cette forme comme très rare. Ainsi, SINN et DICK (359), décrivant des leucémies, qu'ils pensent être réellement monocytaires ne se hasardent pas à interpréter la nature des blastes qui précèdent les monocytes. Ainsi, RICHTER, (350), revoyant des documents cytologiques et histologiques de nombreuses formes

de leucémies à monocytes ne porte pas une seule fois le diagnostic de SCHILLING.

Donc il faut distinguer nettement, dans le cadre des leucémies dites à monocytes, deux groupes d'hémopathies :

- le premier -la grande majorité des observations- représente des leucémies aiguës myéloblastiques, où le terme "monocytoïde" est prononcé de façon abusive, mais où souvent se manifeste une authentique monocytose sanguine de signification ignorée.
- le second -et c'est celui qui est intéressant dans le cadre des réticuloses malignes- regroupe peut-être des leucémies à histiocytes sans corrélation évidente avec le monocyte sanguin normal. C'est du moins la conclusion soutenue par LORTHOLARY et coll. (331) à la suite de l'analyse de 26 observations de leucémies aiguës dites à cellules monocytoïdes. Pour CAZAL, il existe d'ailleurs deux variétés leucémiques de la réticulose histiomonocytaire : la forme monocytémique, où les éléments du système réticulo-histiocytaire rencontrés dans le sang périphérique sont des cellules normales, et la forme réticulémique, où l'on trouve des cellules d'aspect anormal.

La leucémie à monocytes apparaît ainsi comme une forme rare d'hémopathie maligne, et plus encore si l'on ne désigne sous ce nom que le second groupe de leucémies défini précédemment. Chez l'enfant, elle semble encore moins fréquente que chez l'adulte : OSGOOD (341), en 1937, dénombrait 17 enfants sur un total de 127 malades atteints de "leucémie monocyttaire".

En raison des difficultés et incertitudes de définition, il n'est pas étonnant de retrouver ce tableau d'hémopathie maligne aiguë de l'enfant

sous des dénominations très variées :

- "Réticulosarcome leucémique" pour EMILE-WEILL (1939) -300-.
- "Maladie de LETTERER-SIWE" pour BABER (1960 - 2 cas) -252- et BORBORELLA - VACHER et coll. (1961) -271-.
- "Réticulose histio-monocytaire", terme emprunté à CAZAL par MOURIQUAND -338,339-.
- "Réticulose leucémique" pour DEGOS -287,288-.
- "Réticuloendothéliose leucémique" de BURGSTEDT -199- et VAITHIANATHAN -364-.
- "Réticuloblastomatose" de SIWE -180- et LYNCH -333-.
- "Hémoblastose monocytoïde" de HASCHEN -316-.

Ces diverses descriptions soulignent les aspects si différents que peut revêtir la "leucose à monocytes" chez l'enfant, et en particulier le problème des frontières nosologiques entre réticulose et leucose monocytaire. L'existence de formes de transition est rare, et l'interprétation en est délicate ; en effet, souvent dans ces cas le tableau clinique de "réticulose" est difficile à préciser, et l'on sait qu'une réaction réticulaire au cours d'une leucémie est banale.

Il n'en reste pas moins quelque cas privilégiés de réticulose indiscutable avec présence dans le sang périphérique d'éléments anormaux. Ainsi sont décrits dans le sang :

- des monocytes réalisant des leucémies à monocytes au cours des réticuloses (observations de UGRINOW , cité par CATHALA et BOULENGER (76-77) en 1941, de THELANDER et coll. (182) en 1949, de GRAY et TAYLOR (223) en 1953, de BEYER et coll. (267) en 1960).
- à la fois et chez le même malade des monocytes nombreux, des monoblastes et des cellules histiocytaires (cas de BERNHEIM, MOURIQUAND et FRANCOIS (265) de THELANDER (182)).

Il faut probablement faire une place à part aux descriptions de CHAPTAL

(279), CAZAL (278), OBERLING (35) et CHEVALLIER (12), rapportant des réticuloses avec passage dans le sang périphérique de myéloblastes ou leucoblastes. De même celles de FREUD (306), DENYS et MALBRAIN (289-290), et de SILVER (358), notant la présence dans le sang de cellules jeunes de toutes les lignées à la fois. Il est difficile de tirer des conclusions de ces quelques observations.

Enfin, dans le cadre de ces leucémies à monocytes de l'enfant, une forme particulière a été isolée pour la première fois par THELANDER, CRANE et LAMMAN (182) en 1949 : il s'agissait au départ d'un cas de xanthomatose, l'apparition de xanthomes cutanés et de taches café au lait précédant celle des autres signes cliniques et hématologiques ("leucose" à monocytes avec hyperplasie généralisée du système réticulo-histiocytaire remarquable par la durée d'évolution, d'allure subaiguë, constamment mortelle). C'est ce syndrome que FREUD (306-307) en 1954, décrit comme "réticulose xanthomateuse leucémique", DENYS et MALBRAIN en 1954 (289), comme une "xantholeucémie". EMERY et coll. en 1955 (299) décrivent un cas analogue, associant xanthomatose et leucémie, BERNHEIM et coll. (265) en 1956 une "réticulose histiomonocytaire à forme de xanthomatose cutanée", (3 cas repris dans la thèse de BEY (266) en 1956), ROYER et coll. (351) une "réticulose histiomonocytaire chronique lipoidique et leucémique" (1958), LELONG en 1958 et MOURIQUAND (338) en 1960 publient les dernières observations actuellement connues de ce que GUIHARD dans sa thèse (314) (1957) appelle xantho-leucémies, selon l'expression initialement utilisée par DENYS et MALBRAIN. L'école de Strasbourg (SACREZ et coll., (241-242) repris dans la thèse de RUFF (239) considère ces xantholeucémies de l'enfant comme des cas de réticuloendothélioses leucémiques (leu-coréticuloses) caractérisées par une prolifération métaplasique et systématisée des cellules réticulaires et histiocytaires, dont certaines passent dans le sang sous forme de monocytes plus ou moins typiques (les lésions cutanées n'ayant dans cette conception aucune explication particulière, bien qu'étant l'un des critères fondamentaux de l'individualité de la maladie).

II . LES HEMOPATHIES AIGUES MALIGNES CONGENITALES

La première observation d'hémopathie aiguë du nouveau-né semble être celle de LOMMEL en 1905, identifiée comme une leucose aiguë lymphoblastique. La rareté des cas congénitaux est sans doute moins grande qu'il ne semble. Il est fort probable que jusqu'à ces dernières années, bon nombre de cas ont été méconnus, notamment parce que le diagnostic d'hémopathie aiguë maligne congénitale n'est pas assez souvent envisagé, ou que la rapidité de l'évolution fatale ne permet pas la mise en oeuvre des examens nécessaires au diagnostic.

Dans la première revue générale des leucémies du nouveau-né, KELSEY et ANDERSON (322) en 1939 n'acceptèrent que 8 cas comme suffisamment bien étudiés : apparition des signes cliniques dès le premier jour de la vie, envahissement généralisé par des cellules jeunes à l'autopsie. En 1951, BERNHARD et coll. (263) décrivirent 4 nouveaux cas et en retrouvèrent six dans la littérature. SCHUNK et LEHMAN en 1954, (356), KRIVIT et GOOD (324) en 1956 et bien d'autres ensuite insistent sur la fréquence de l'association des leucoses congénitales au mongolisme. GAILLARD et coll. (309-310) en 1958 font une revue de 51 cas congénitaux, BOGGS et coll. (268) en 1962 en décrivent 40 cas. BERNARD (255,257) en 1965 admet 60 observations suffisamment complètes pour avoir une certitude de diagnostic.

La grande majorité de ces leucoses congénitales est de type myéloblastique (36 cas sur les 51 de GAILLARD, 60% des cas considérés comme leucoses congénitales par J. BERNARD). Mais quel que soit le type cytologique, il s'agit de toutes façons de tableaux cliniques très voisins dont l'étiologie est totalement inconnue. La rareté des formes monocytaires mérite d'être soulignée, mais les hémopathies du tout premier âge ont comme caractéristique essentielle la très grande immaturité des éléments pathologiques, et le diagnostic hématologique n'est pas toujours évident. Il faut d'ailleurs noter que certaines

observations présentées par leurs auteurs comme réticuloses sont considérées par d'autres comme d'authentiques leucoses et inversement, soulignant une fois de plus les difficultés nosologiques.

DESCRIPTION CLINIQUE

La fréquence générale des leucoses congénitales dans leur ensemble est à peine plus élevée que celle des réticuloses précédemment décrites, et il est à signaler que PIERCE (346) dans une étude portant sur 10 ans à Chicago (1948-1958) signale un cas de leucose congénitale sur 37.000 naissances.

L'incidence des formes monocytaires ou monocytoïdes est évidemment encore plus faible puisqu'elles ne représentent qu'un pourcentage infime des hémopathies congénitales.

Le tableau clinique de ces hémopathies, quelle que soit leur forme hématologique, est assez univoque et mérité, à ce titre, d'être étudié dans son ensemble.

Manifestations initiales

Comme pour la maladie de LETTERER-SIWE congénitale, la plupart des auteurs considèrent comme leucoses congénitales des observations dont la date des premières manifestations se situe entre le premier jour et le deuxième mois de la vie. Là encore, il s'agit d'un critère purement arbitraire, mais étant donnée la durée maintenant assez bien connue de la phase de latence des hémopathies malignes, ce délai de deux mois semble raisonnable.

Les manifestations cliniques initiales sont très variables et exactement superposables dans leur forme et leur fréquence à celles des réticuloses malignes précédemment décrites, les plus fréquentes étant de loin les manifestations cutanées spécifiques, ou non, accompagnées le plus souvent d'une splénomégalie notable et d'une hépatomégalie un peu moins fréquente. Les débuts par des signes respiratoires, de la fièvre, des accès de pâleur ou de cyanose sont nettement plus

rare, et la constatation d'adénomégalie peu fréquente. Les troubles digestifs initiaux sont encore plus rares (hémorragies intestinales, ballonnement abdominal avec des phénomènes subocclusifs).

A la période d'état

Vingt pourcent des malades meurent dans la première semaine, mais de toutes façons, quelles que soient les manifestations initiales, le tableau clinique se complète très rapidement et l'on peut décrire -à la leucose du nouveau-né trois signes cardinaux :

1 - L'hépatomégalie et

2 - La splénomégalie

sont retrouvées dans 88% des cas, sans prédominance de l'une sur l'autre. Elles sont le plus souvent très nettes, prenant parfois une allure pseudo-tumorale (déplaçant l'ombilic). Foie et rate sont lisses, fermes et indolores.

3 - Les signes cutanés

ont la même importance fondamentale que dans le tableau analogue des réticulo-histiocytoses malignes du nouveau-né. Ils sont presque aussi fréquents que l'hépatosplénomégalie (80% des cas) mais n'ont pas toujours un aspect caractéristique.

- Les lésions nodulaires, très fréquentes (2 cas sur 3) représentent des lésions leucémiques spécifiques : tuméfactions non hémorragiques, de taille variable, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une grosse amande (dans la majorité de 0,5 à 2 centimètres de diamètre), fermes et indolores, simulant des métastases épithéliomateuses ou naevocarcinomeuses. Leur aspect varie en fonction de leur siège : les nodules épidermiques, superficiels, sont palpables ; avec des limites relativement nettes, et restent souples et non enchâssés dans un épiderme qu'ils peuvent cependant indurer et ulcérer.

Leur couleur est violacée en périphérie et rouge en leur centre, ou parfois jaunâtre en cas de surinfection. Les nodules dermiques, profonds, enchâssés et souvent mal limités, sont recouverts d'une peau de couleur chamois. Les nodules hypodermiques ne peuvent être que palpés ; véritables pastilles enchâssées dans la peau sans modification de la teinte des téguments. La biopsie ou la ponction montrent une infiltration leucémique typique.

- D'autres manifestations cutanées peuvent être rencontrées, le plus souvent associées aux lésions nodulaires. Cependant, elles sont moins fréquentes, ou n'ont pas une valeur diagnostique aussi nette, ou ne sont pas prépondérantes. On observe surtout des macules de taille irrégulière, de teinte rouge ou bleu ardoise, disséminées sans ordre sur les téguments, souvent peu nombreuses et surtout transitoires, évoluant vers l'infiltration et la tumeur. Les lésions papuleuses de types divers (de prurigo, ou urticarien, et quelquefois folliculaire) sont beaucoup plus rares, de même que les lésions vésiculobulleuses et pustuleuses. Des lésions ulcéreuses sont possibles, secondaires aux manifestations tumorales, vésiculeuses ou purpuriques.

Ces lésions sont d'emblée maculeuses, papuleuses ou nodulaires et peuvent être, soit localisées au début pour disséminer progressivement, soit d'emblée diffuses. Réticuloses et leucoses congénitales réalisent donc des aspects lésionnels, très voisins, ayant la même évolutivité.

- Le syndrome hémorragique cutané constant est aussi identique à celui des réticuloses malignes. Rarement isolé, il n'est en général qu'un élément d'un tableau clinique plus diffus : il s'agit avant tout d'un purpura de type pétéchial (taches purpuriques disséminées, un peu papuleuses ou nettement infiltrées) ou échyмотique, l'un ou l'autre prédominant selon les observations. On décrit aussi des hématomes sous-cutanés simulant des nodules leucémiques, et parfois l'apparition de suintements en nappes ou d'hémorragies abondantes au niveau du purpura ou des points de piqûres, ou même sans raison apparente. Les ecchymoses peuvent être confluentes, entraînant des dé-

collements du derme, et surtout se surinfecter, sources d'abcès multiples.

Ces manifestations hémorragiques peuvent enfin rester isolées, ou s'associer à d'autres phénomènes hémorragiques muqueux (Epistaxis, gingivorragies), ombilicaux ou surtout digestifs (hématémèse ou maelena) et neuro-méningés.

- Toutes ces lésions sont le plus souvent intriquées et peuvent siéger sur tout le corps, y compris la face et le cuir chevelu. Les lésions des muqueuses reproduisent ces types anatomo-cliniques des lésions cutanées, mais sont relativement rares. L'aspect de gingivite hyperplasique, souvent décrit comme assez spécifiques des leucoses à monocytes n'est pas relevé dans les formes congénitales.

A ces trois signes cardinaux de la leucose du nouveau-né s'ajoutent des manifestations plus accessoires :

- 1 . Les adénopathies sont beaucoup plus rares (environ un cas sur trois), toujours à l'arrière-plan de la scène clinique, parce que de volume jamais très important. Leur recherche systématique met en évidence des adénopathies minimes cervicales, axillaires ou inguinales, faites de petits ganglions fermes et indolores, sans périadénite. Les adénopathies profondes sont très rarement cliniquement perceptibles, souvent découvertes à l'autopsie. Un seul cas de la littérature, concernant une leucose myéloïde, fait état d'une adénopathie médiastinale responsable d'un syndrome respiratoire.
- 2 . La distension abdominale est moins fréquente (1 cas sur 4) mais lorsqu'elle existe attire d'emblée l'attention : l'abdomen est très volumineux, tendu, avec souvent une importante circulation collatérale. Il n'y a pas d'ascite.

L'hépatosplénomégalie y joue un rôle important, mais aussi une distension aérique intestinale parfois liée à un syndrome occlusif clinique et radiologique.

3. La dyspnée (1 cas sur 7) est le plus souvent liée à une infiltration pulmonaire spécifique, ou une malformation cardiaque, quelquefois à la distension abdominale signalée plus haut, ou même exceptionnellement à une adénopathie médiastinale.
4. Les autres manifestations cliniques sont plus rares (moins d'un cas sur 10), -la fièvre n'apparaît qu'en fin d'évolution
 - Les troubles digestifs sont banals ; la diarrhée et les vomissements, d'apparition très précoce, n'ont pas de spécificité propre, ni de gravité particulière. L'ictère peut exister, jamais très important et difficile à différencier de l'ictère physiologique.
 - Les manifestations osseuses sont encore plus rares : décalcifications métaphysaires ou épaissement de la corticale
 - De même des manifestations oculaires (exophtalmie vraie).
 - Quelques observations font mention d'oedèmes, de manifestations rénales (néphrites) ou de convulsions qu'il faudrait peut-être rapporter à des localisations neuro-méningées.

Au total, l'aspect clinique des leucoses congénitales est donc sensiblement identique à celui des réticuloses malignes, à quelques signes exceptionnels près, dont il n'est pas question de tirer de conclusion sur des séries aussi limitées.

1 . L'infiltration leucémique

En dehors des caractères cytochimiques et enzymatiques déjà décrits permettant parfois de différencier les cellules "réticulaires" de cellules monocytoïdes d'autre nature, l'anatomie pathologique peut reconnaître quelques caractères particuliers à la forme histiomonocytaire (type SCHILLING) et peut-être confirmer son autonomie par rapport aux formes myélomonocytaires et lymphomonocytaires. L'infiltrat leucémique est dans ce cas peu différent de celui décrit dans les cas de réticuloses malignes étudiées précédemment.

- Le diagnostic histologique est facile lorsque la lésion est représentée par un infiltrat cellulaire dense, massif, ayant une franche tendance envahissante, avec une formule cytologique monomorphe, c'est-à-dire constitué d'éléments d'aspect et parfois de taille identiques, car appartenant à la même lignée réticulohistiocytaire. Le diagnostic devient beaucoup plus difficile dès que se manifeste un polymorphisme plus ou moins évident, allant de la prédominance très nette d'un type cellulaire localisée à certains endroits (alors qu'ailleurs est réalisée une image monotone par la similitude absolue des cellules anormales) à un polymorphisme fait de lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires souvent éosinophiles et de plasmocytes, ainsi que de grosses cellules mononucléées appartenant à la lignée réticulo-histiocytaire. Aucune image n'est en définitive pathognomique de la leucose de type SCHILLING. Le véritable problème est celui de la nature vraie des cellules de cet infiltrat, mais il n'est pas possible, sur une coupe, d'identifier toutes les cellules.

- L'accentuation de la trame réticulinique (mise en évidence par une coloration à l'argent) constituerait un signe de valeur en faveur de la leucose à monocytes, car on ne la retrouve pas dans les autres leucoses de forme myélomonocytaire, et lymphomonocytaire. Cette participation de la trame, qui forme des mailles assez serrées dissociant l'infiltration cellulaire (en particulier dans

la moëlle hématopoïétique) est exactement la même que dans les réticuloses malignes, soulignant une fois de plus la parenté étroite entre ces affections

- Les autres éléments du système réticulo-histiocytaire participent plus ou moins au processus hyperplasique : on observe fréquemment sur les coupes, des cellules réticulaires typiques à noyau volumineux et très clair, des macrophages, et une tuméfaction des cellules des endothéliums des sinus qui prennent l'aspect de monocytes ou qui se mobilisent en macrophages.

- La distinction entre leucoses et réticuloses malignes repose sur des nuances assez discutables : la prolifération réticulaire maligne serait beaucoup plus polymorphe et anarchique, avec des cellules plus volumineuses plus déformées, la trame réticulinique beaucoup plus développée et souvent doublée d'une trame collagène fine, les lésions seraient enfin plus inégales et d'aspect plus tumoral que leucémique -c'est-à-dire que tous les intermédiaires sont possibles et que chaque cas particulier peut poser des problèmes de définition sans solution.

2 . Aspects topographiques

- Les lésions cutanées ont le même aspect histologique que celles des réticuloses : même topographie strictement dermique ou dermo-hypodermique respectant toujours l'épiderme, même densité et homogénéité. Dans la leucose, la localisation serait plus périvasculaire que périannexielle, et le monomorphisme cellulaire encore plus grand. Mais un certain nombre de cas limites peuvent estomper ces différences trop schématiques.

- Dans la moëlle osseuse, les plages de cellules monocytaires sont étendues, et la densification de la trame réticulinique apparaît nettement. L'envahissement médullaire peut être inégal, ce qui explique sans doute que certains myélogrammes sont normaux, lorsqu'ils sont faits du vivant du malade. L'existence de foyers hyperplasiques myélopoïétiques ou érythropoïétiques pose le problème de la discussion des formes myélomonocytaires, encore qu'une hyper-

plasie réactionnelle de type irritatif soit parfaitement concevable dans le cadre d'une leucose purement monocyttaire.

- Dans la rate et les ganglions, l'infiltrat leucosique efface ou dissocie la structure normale. La tuméfaction des endothéliums et la prolifération des macrophages sont évidentes.

- Le foie est souvent très infiltré, soit sous forme de nodules leucémiques prédominant dans les espaces-portes, mais pouvant siéger en plein parenchyme, soit par des cellules libres dans les sinusoides. Les cellules de KUPFFER sont souvent tuméfiées avec des images de mobilisation.

- Le poumon, le rein, les testicules sont souvent envahis par l'infiltrat leucémique.

Chaque forme de leucémie à monocytes ne peut être exposée sans références à des problèmes nosologiques. Les cas de leucoses monocytaires de type SCHILLING ont du point de vue clinique et anatomo-pathologique des relations étroites avec les réticuloses histio-monocytaires aiguës et il semble que la distinction au terme de cette étude soit particulièrement difficile, argument supplémentaire en faveur de l'identité de ces deux syndromes, probablement formes cliniques de la même maladie. La symptomatologie des formes congénitales est encore plus proche et la distinction d'autant plus délicate.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Dans le cadre de cette étude, les seules formes cliniques posant un problème de diagnostic difficile -ou peut-être un simple problème nosologique- sont les formes correspondant à la leucose de type SCHILLING.

L'anémie

Dans les leucoses congénitales vues très précocément, l'anémie est absente ou peu marquée, et presque toujours modérée. C'est une anémie

normochrome, non hémolytique, avec anisocytose et qui présente comme particularité de s'aggraver progressivement au fur et à mesure de l'évolution (encore que cette aggravation se trouve plus ou moins masquée par la thérapeutique), anémie non régénérative avec un taux de réticulocytes bas.

Cet aspect de la lignée rouge semble donc différent des anémies décrites précédemment dans les "leucémies myélomonocytaires" du très jeune nourrisson, seule forme de leucémie avec forte hypochromie et érythroblastose. Les autres anomalies érythrocytaires de ce type de leucémies (présence à un taux élevé d'hémoglobine foetale, intense hyperhémolyse en présence du glucose, modifications des groupes érythrocytaires) n'ont pas été étudiées dans les formes congénitales considérées.

La thrombopénie

Elle est à peu près constante, mais il n'y a pas toujours corrélation entre cette diminution de nombre des plaquettes et l'apparition d'hémorragies ou de purpura.

Les globules blancs

- L'hyperleucocytose est très fréquente, parfois énorme (1.600 000 dans l'observation de PEIN et GARVIE), le plus souvent comprise entre 50.000 et 100.000. La leucopénie est possible, mais se pose alors le problème de la nosologie de l'affection. Où se trouve la frontière entre réticulose maligne et leucose de type SCHILLING ? si toutefois cette frontière existe (ainsi l'observation de FONTAN, décrite par son auteur comme "réticulomyélose congénitale" est considérée par J. BERNARD comme une authentique leucose).

- Les cellules anormales sont constamment présentes dans le sang périphérique. Les problèmes cytologiques abordés dans le premier chapitre sont loin d'être résolus, et il reste très difficile de différencier, sur le plan hématologique, les différents types de leucoses. Dans les formes néonatales, on ne retrouve le plus souvent aucune des cellules pathologiques "typiques" qui

dominant habituellement l'image sanguine des leucoses à cellules jeunes. Les cellules anormales ont un aspect "monocytoïde" que les études cytochimiques les plus récentes devraient pouvoir rattacher soit à une origine myéloblastique, soit à une origine "réticulaire" alors que la morphologie n'est d'aucun secours.

Ainsi, à côté des leucémies où la prolifération de la lignée monocyttaire semble isolée, correspondant à la définition initiale de SCHILLING et particulièrement intéressante du point de vue de l'étude des réticuloses, on trouve des leucémies appartenant à cette entité mieux connue actuellement des leucémies myélomonocytaires, caractérisées par une leucocytose très importante et oscillante, remarquable par son polymorphisme puisque s'y associent à des degrés divers polynucléose, myélémie, blastose et monocytose (faite de monocytes souvent dysmorphiques) sans doute responsable de l'augmentation du taux de lysozyme sanguin et urinaire. Les dernières études rattachent à ce type de leucémies les "xantholeucémies", mais il n'en existe aucun cas congénital.

La moëlle osseuse

Les myélogrammes montrent habituellement une forte prolifération de monocytes plus ou moins altérés, dispersés dans une moëlle généralement riche, ayant donc un aspect polymorphe qui contraste avec le monomorphisme classique des leucoses. Mais ce n'est qu'un aspect de début de maladie, qui peut disparaître en cours d'évolution, la moëlle étant envahie par des cellules réticulohistiocytaires plus ou moins atypiques. L'atteinte simultanée des trois lignées -myéloïde, érythrocytaire et plaquettaire- serait pour certains auteurs caractéristique d'une leucose à cellules jeunes.

Au total, comme en ce qui concerne l'étude sémiologique de l'affection, il est difficile de différencier indiscutablement du point de vue hématologique ce type de leucoses congénitales du groupe précédemment isolé des "réticulohistiocytoses malignes". Il est possible qu'il ne s'agisse que d'une sim-

ple question de vocabulaire.

EVOLUTION - TRAITEMENT

Il n'existe aucune thérapeutique dont l'efficacité soit réellement prouvée et on a utilisé des drogues à action antileucémique (Méthotrexate, Rubidomycine, Cytosine - Arabinoside, Methyl - Glyoxal, 6-Mercaptopurine-ou à visée réticulaire (Vincaléucoblastine, Methyl-Hydrazine) sans résultat certain. Les traitements symptomatiques gardent leur intérêt (Corticothérapie, antibiothérapie, transfusions).

Si l'on admet le terme général de "leucémie de type monocyttaire" pour des affections dont le profil clinique et hématologique est sensiblement identique, deux types évolutifs sont possibles :

- Le plus souvent l'évolution est rapidement fatale : 20% des leucoses congénitales dans leur ensemble (quel que soit leur aspect hématologique) meurent dans la première semaine 4% au-delà du troisième mois (durée moyenne de trois semaines). L'évolution se fait habituellement d'un seul tenant, mais parfois très rapidement après une période d'amélioration clinique et hématologique passagère et spontanée.
- Dans quelques cas, il y a amélioration et guérison de cette "leucémie" en l'absence de tout traitement, mais ces observations sont celles de mongoliens, chez qui se pose le problème des réactions transitoires, encore que le problème reste entier. Ces réactions peuvent-elles s'étendre jusqu'à d'authentiques leucémies, ou existe-t-il une solution de continuité, une différence qualitative que nous ne savons pas reconnaître, et si le mongolien "guérit" d'une leucémie aiguë, pourquoi le peut-il ?

REMARQUES ETIOLOGIQUES

L'association mongolisme-leucémie est la seule donnée qui mérite vraiment d'être soulignée, et pose le problème de la définition même de la leucémie, en l'absence de tout critère étiologique certain permettant d'être assuré de l'unicité -ou de la diversité- de ces syndromes. Il est possible que sur un terrain génétiquement prédisposé, l'intervention d'agents exogènes (par exemple d'origine virale) à la période anté ou néonatale, soit susceptible d'entraîner des perturbations de l'hématopoïèse aboutissant tantôt à une prolifération maligne, tantôt à une prolifération contrôlée puis réversible, quelquefois d'ailleurs véritable état préleucémique.

Aucune des observations ne fait état de maladies du père au moment de la conception, ou de la mère pendant la grossesse. Les recherches virologiques faites dans le sang, la moëlle, ou les organes post-mortem ont toujours été négatives. Il est impossible actuellement de relier l'apparition d'une leucémie congénitale à l'intervention précoce pendant la grossesse d'un facteur leucémigène, ou à la déficience de certains facteurs antileucémiques, ou à d'autres désordres.

EN CONCLUSION

Il n'existe aucun argument absolu permettant de distinguer les leucoses congénitales de type SCHILLING de certaines formes de réticuloses, pas plus d'ailleurs qu'il n'en existe entre ces réticuloses et certaines maladies de LETTERER-SIWE congénitales, et on peut décrire entre ces trois entités une infinité de formes transitoires. Il est probable qu'il s'agit de syndromes voisins, formes particulières des néoplasies du système réticulo-histiocytaire. Il est également probable que sous des tableaux cliniques et hématologiques analogues, des étiologies différentes expliquent notamment les différences évolutives. Là encore la méconnaissance de ces critères étiologiques ne permet pas de conclusions définitives.

	Observations	Sexe	N° Enf.	Coll.	Grossesse	Accouch.	Poids de naissance.
1	PEIN et GARVIE (345) 1950	M	2	1	Normale	à terme	3400
2	LYNCH (333) 1954	M	1				
3	SCHUNK et LEHMAN 2 (356) 1954	M	4	3	Normale <u>Incompatibilité</u> ABO et Rh		2350
4	BURGSTEDT et HARTL 1 (199) 1955	F	1		Grippe au 2ème mois	à terme	3000
5	DALGAARD et KASS (282) 1955	M	2	1	Normale <u>Incompatibilité</u> ABO Possible	8 mois 1 sem.	2750
6	GATE et MONNET (312) 1956	F			Normale	à terme	
7	HJELT et WEGELIUS 3 1956 (317)	M			Normale	à terme	3400
8	KRIVIT et GOOD (324) 1956	M	1		Normale	à terme	
9	GAILLARD 2 FUENTE-HITA 1958 (309)	M	2	1	Pertes de sang à partir du 7° mois	à terme	2850
10	PEARSON et DIAMOND 1 1958 (344)	M	1		Normale	à terme	3230
11	KAUFMANN et HESS 1959 (321)	M	2	1	Incompatibilité ABO	7 mois 3 sem. Césa- rienne, Bas- sin rétréci	2570
12	GAILLARD et MOURIQUAND 1961 2 (310)	M	2	1	Normale		2810
13	KAPLAN et STRAUS 1961 (320)	M				8 mois	3240
14	CAMPBELL 1 1962 (273)	M	4	4	Normale	à terme	3360
15	CORTESI et BOTTINO 3 1964 (280)	F			Normale		
16	SACREZ 22 1964 (164)	F					2350

TABEAU XIV

	Observations	Date 1° man.	Cut.	Muq.	Pur	Fiè.	Hép	Spl	Ad	Thy	Res	Oss
1	PEIN et GARVIE	Naissance	+	+	+		+	+	+			
2	LYNCH	Naissance	+	+	+	+	+	+	+			
3	SCHUNK et LEHMAN 2	3ème jour			+		+	+				
4	BURGSTEDT et HARTL 1	Naissance	+	+	+	+	+	+			+	
5	DALGAARD et KASS	Naissance	+	+	+		+	+				
6	GATE et MONNET	2 mois	+	+	+	+						
7	HJELT et WEGELIUS	2-3 jours	+	+	+	+	+	+	+			
8	KRIVIT et GOOD	Naissance			+		+	+	+			
9	GAILLARD et FUENTE-HIFA	8 jours	+		+		+					
10	PEARSON et DIAMOND	4 sem.	+	+	+	+	+	+	+		+	
11	KAUFMANN et HESS	Naissance					+	+				
12	GAILLARD et MOURIQUAND	Naissance	+	+	+	+	+	+	+			
13	KAPLAN et STRAUS	2ème jour	+		+	+	+					+
14	CAMPBELL	3 sem.		+			+					
15	CORTESI et BOTTINO	20 jours	+	+	+	+	+	+			+	
16	SACREZ	Naissance					+	+			+	

ASPECTS HEMATOLOGIQUES

Observations	G.R. Millions	G.B. Milliers	Pl. Milliers	Formes Anormales	Moëlle
1 PEIN et GARVIE	2 puis 1	1600	rare	Blastes et nbreuses Cell. rét.	Blastes et Cellules réticulaires
2 LYNCH	3 puis 2	12 puis 3	Thrombopénie terminale	5 à 21% Histiocytes de tous âges	+ de 60% Monocytes atypiques
3 SCHUNK et LEHMAN	Hb 18,5 g puis 3,9	108 puis 387 puis 4		Monoblastes Promonocytes	Normale
4 BURGSTEDT et HARTL	3,4	32	42	6% Moïdes	64% Moïdes
5 DALGAARD et KASS	5,4 puis 2,1	261	Thrombopénie	85% de larges cell. mono- nucléées	Hyperplasique
6 GATE et MONNET	1,5	3,2	Thrombopénie	Moïdes	100% histio- blastes et élé- ments patholo-
7 HJELT et WEGELIUS	Hb 6,5 g puis 9,5g	9,3 puis 17		40% Moïdes	ques jeunes Prédominance Moïdes
8 KRIVIT et GOOD	HB 17 g puis diminue	32	56	23% cell. réticul. immatures	Aspect de leu- cémie myéloïde subaiguë
9 GAILLARD et FUENTE-HIFA	3,8	7,8	7,5	38% M. 7% myélocyte	12% paramyélo- blastos
10 PEARSON et DIAMOND	2,2 puis 1,1	281 puis 7	65 puis 14		
11 KAUFMANN et HESS	4,8	73		Cell. imma- tures et nom- breuses cell. monocytaires	
12 GAILLARD et MOURIQUAND	3,4	213 puis 6		Nbses Formes jeunes Moï- des + M _{vrais}	paramyéloblas- tes et mono- blastos
13 KAPLAN et STRAUS	3,3 puis 2,3	6 puis 1,8	200	12% M 4 à 8% Mono- blastos	Histiohêmo- blastos + Cell. réticul
14 CAMPBELL	Hb 7,5 g anémie arégé- nérative	5,2	4,8	22% M.	Nbx M de tous âges
15 CORTESI et BOTTINO	2,3	24 puis 60		10% M 51% cell. atypiques	arrêt matura- tion granuleu
16 SACREZ	1,5	1,7	3,8	30% Blastos 8% Moïdes 4% Cell. Réticul.	Forte érythroblastos

Observations	Trait.	Durée Ev.	Mode Ev.	Aut.	Diagnostic des Auteurs
1 PEIN et GARVIE		5 sem.	D	+	Leucose congénitale
2 LYNCH	A.S.Sg	15 mois	D	+	Réticuloblastomatose maligne
3 SCHUNK et LEHMAN		?	Guéri à 4 ans		Réaction leucémoïde chez un mongolien
4 BURGSTEDT et HARTL	Sg.A. Aminoptérine Purinéthol	7 sem.	D	+	R.E. leucémique (rétothéliose sarcomateuse avec leucémie à M. congénitale)
5 DALGAARD et KASS	A.C.	37 jours	D	+	"Leucémie myéloïde"... chez un enfant d'aspect mongoloïde
6 GATE et MONNET	A.C.Sg	9 mois	D	+	Réticulose histiomonocytaire maligne (à prédominance cutanée et sanguine) = L.S.
7 HJELT et WEGELIUS		9 jours	D	+	Leucose à blastes monocytoïdes
8 KRIVIT et GOOD		suivi 3 sem. Aggravation.	?		Leukemic Reticuloendotheliosis with Mongolism
9 GAILLARD et FUENTE-HIFA		9 jours	D	+	Leucose à paramyéloblastes + hémohistioblastes + monoblastes (type NAEGELI ?)
10 PEARSON et DIAMOND	A.S.Sg	23 mois 1/2	D	+	Leucose à monocytes
11 KAUFMANN et HESS	A	2 heures	D	+	Anasarque foeto-placentaire par érythroblastose sanguine chez un N.N. mongolien
12 GAILLARD et MOURIQUAND	C.Sg 6 Mercaptopurine	9 jours	D	+	Leucose paramyéloblastique
13 KAPLAN et STRAUS	A.C.Sg Purinethol puis Méthotrexate	3 mois 1/2	D	+	Leucose congénitale ou Réticulose histiomonocytaire maligne
14 CAMPBELL	A.C.Sg	7 sem.	D	+	Leucose monomyéloïde
15 CORTESI et BOTTINO	A.C.Sg	2 mois 3 sem.	D	+	R.E. aiguë maligne = Histiocytose maligne (avec maladie des inclusions cytomégaliqes).
16 SACREZ	A.C.Sg	2 mois 1/2	D	+	Réticulose polyblastique type LUBBERS ? (avec Staphylococcie pleuro-pulmonaire terminale

VUE D'ENSEMBLE - DISCUSSION DE L'OBSERVATION

Les maladies définies dans le cadre de cette étude ont entre elles de nombreux points communs. La grande ubiquité du système réticulo-histiocytaire explique la similitude symptomatique étroite de processus pathologiques sans doute très divers, et donc la difficulté des différenciations cliniques et des frontières nosologiques entre ces syndromes, dont l'étiologie reste totalement inconnue.

L'observation décrite n'échappe pas à ces problèmes de définition et soulève les mêmes questions :

- du point de vue clinique,
- du point de vue hématologique,
- du point de vue thérapeutique enfin.

I - ASPECTS CLINIQUES

1 . Le début strictement congénital

classe cette observation parmi le petit nombre de cas semblables. L'affection est constatée dès la naissance et son évolution d'emblée dramatique évoque le syndrome malin des hémopathies congénitales.

Comme dans toutes les observations congénitales, il n'y a aucune notion d'anomalie durant la grossesse, ou d'antécédents familiaux ou héréditaires.

2 . La localisation cutanée

a évolué en deux temps :

- Le premier aspect a été typiquement celui de la réticulo-

histiocytose maligne congénitale, telle que la décrivent SACREZ (242) et AMATO (194). Lésions nodulaires, montrant à l'histologie une prolifération monomorphe de cellules du système réticulohistiocytaire. L'anatomo-pathologie met donc en évidence des lésions à priori un peu différentes de celles de la maladie de LETTERER-SIWE où la prolifération serait plus polymorphe, plutôt de type granulomateux (mais c'est rarement le cas dans les formes congénitales décrites dans la littérature). Par contre cet aspect histologique ne permet pas d'éliminer le diagnostic de leucose -si l'on admet l'existence ou du moins l'originalité propre de la leucose de type "monoblastique".

- Le second aspect a pu évoquer cliniquement celui des xanthomes décrits dans les quelques observations de "xantholeucémies". Mais l'anatomo-pathologie a montré une lésion analogue à la première et non des xanthomes et l'observation rapportée n'a aucun point commun avec les xantho-leucémies. L'existence d'une calcification -et sa disparition- n'a pas d'explication ni d'équivalent semble-t-il dans la littérature. L'évolution ultérieure et la guérison de ces lésions sont typiquement celles de la maladie de LETTERER-SIWE, quelle que soit d'ailleurs l'évolution de la maladie elle-même.

3 . Le syndrome hémorragique

C'est celui des trois types de maladies décrites, sans doute lié pour une partie non négligeable au syndrome hémorragique "banal" du nouveau-né et à divers troubles indéterminés de la coagulation ayant échappé à l'examen, mais surtout lié à la thrombopénie sévère constatée dès la naissance.

4 . L'hépatosplénomégalie

est également banale dans cette observation comme dans presque toutes les maladies congénitales de ce type. Le fait qu'aucune infiltration de type leucosique n'ait été constatée à la ponction-biopsie hépatique faite à Bicêtre n'écarte pas la possibilité d'un envahissement partiel, mais il n'existait de toutes façons aucune perturbation fonctionnelle à ce moment. Il est surtout intéressant de

noter que l'évolution de l'hépatomégalie et de la splénomégalie a été rigoureusement parallèle à l'évolution hématologique, alors que la localisation cutanée réagissait favorablement au traitement beaucoup plus rapidement.

5 . L'absence de localisations osseuses ou pulmonaires

dans un cas unique sert peu au diagnostic. On peut toutefois rappeler que le syndrome pulmonaire est assez fréquent dans les réticuloses congénitales du type LETTERER-SIWE, et quasi-inexistant dans les leucoses de type SCHILLING. C'est également vrai, avec une fréquence un peu moindre, pour les lésions osseuses.

6 . La localisation méningée

est d'interprétation difficile. La symptomatologie clinique évoquait une méningite. Les deux premières ponctions lombaires ont ramené un liquide clair, avec une discrète hyperprotéïnorachie, et respectivement 25 et 18 éléments analogues à ceux des lésions cutanées, du sang et de la moëlle, donc un nombre d'éléments supérieur à 10, nombre habituellement exigé pour parler de méningite blastique leucémique dans les leucoses aiguës de tous types. Cependant l'évolution ultérieure est dans cette hypothèse assez surprenante quand on sait le fâcheux pronostic de la survenue au cours d'une leucémie aiguë d'une localisation neuro-méningée, sur laquelle les thérapeutiques par voie générale n'ont habituellement aucun effet.

Le problème diagnostique dans cette observation est donc loin de trouver une solution définitive :

- Si avec SACREZ, on isole du cadre général de la maladie de LETTERER-SIWE congénitale le tableau un peu particulier qu'il décrit sous le nom de "réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né", l'observation d'Annie, dans sa période initiale, répond à tous les critères cliniques et anatomo-

pathologiques de cette entité. Il est probable qu'il existe ainsi un certain nombre de cas de "maladies de LETTERER-SIWE" correspondant en fait à ce syndrome soit en raison d'une étiologie commune, différente de l'étiologie d'autres syndromes de LETTERER-SIWE, soit en raison de particularités du système réticulo-histiocytaire chez ces sujets, dont le développement ou au contraire l'absence de développement se sont faits pendant la grossesse. Là encore, le phénomène causal originel nous échappe entièrement.

- La prolifération monomorphe de cellules réticulohistiocytaires notamment au niveau de la peau répond également à celle des "leucoses" de ce type et évoque des leucémies spécifiques. Il est évidemment impossible d'établir une frontière certaine entre ces leucoses et les réticuloses précédemment définies -tout au plus peut-on dire que certaines formes de proliférations malignes restent aleucémiques, alors que d'autres sont d'emblée leucémiques. D'un point de vue général, on parle de leucoses aleucémiques -au moins dans un premier temps- ou de réticuloses leucémiques ou non. C'est ici, une fois de plus, un problème de vocabulaire sans solution réelle et pratique tant que l'étiologie -les étiologies- demeure inconnue.
- L'évolution ultérieure de la maladie ne simplifie pas ces problèmes de définition. L'amélioration clinique rapidement obtenue, considérée d'abord comme une rémission transitoire, puis comme une "guérison" après neuf ans de recul, peut difficilement être considérée comme "spontanée" ; avant la mise en route du traitement, l'aggravation progressive et rapide du tableau clinique laisse prévoir une issue fatale à brève échéance. L'amélioration commence dès

les premières injections de Vincaléucoblastine, ce qui représente tout de même des "coïncidences" trop nombreuses pour être fortuites.

- Il est évident que l'aspect clinique seul de la maladie ne permet pas de trancher, pas plus que l'anatomopathologie, d'autant plus que l'évolution favorable -inattendue- n'a pas permis une étude complète.

II - ASPECTS HEMATOLOGIQUES

1 . Les globules rouges

- L'absence d'anémie au début de la vie correspond tout à fait à la constatation identique relevée dans toutes les observations congénitales étudiées ici. Plusieurs auteurs supposent que cette absence d'anémie s'explique par l'intervention de facteurs immunologiques et antianémiques maternels.

- L'apparition secondaire d'une anémie fortement régénérative rejoint celle des observations des réticuloses malignes congénitales et des leucoses congénitales, alors que la maladie de LETTERER-SIWE s'accompagne habituellement d'une anémie progressive arégénérative.

- Le rôle de la thérapeutique aplasante (Vincaléucoblastine) est difficile à apprécier quant à l'apparition de cette anémie, mais il est remarquable que dans la suite de l'évolution, le traitement n'a eu aucun effet sur le nombre des hématies.

2 . Les plaquettes

- La thrombopénie sévère du début correspond également à celles des hémopathies congénitales et des réticuloses malignes, mais aussi des formes les plus graves d'emblée de la maladie de LETTERER-SIWE, peu différentes dans ces cas des formes dites malignes..

- La "guérison" de cette thrombopénie commence indiscu-

tablement avec la mise en route du traitement par la Vincaléucoblastine, les plaquettes ayant un taux sensiblement normal quelques jours après la deuxième injection.

3 . Les globules blancs

- L'envahissement massif du sang périphérique -comme d'ailleurs de la moëlle osseuse- par des cellules anormales de type réticulaire correspond bien aux processus malins des leucoses et des réticuloses type SACREZ, en aucun cas au tableau habituel des maladies de LETTERER-SIWE congénitales.

- Le problème cytologique proprement dit a été peu étudié : trois anatomo-pathologistes parlent de "cellules réticulaires" plus ou moins typiques, et il semble que l'évolution au moins morphologique se fasse vers le monocyte mûr normal.

- Passée la phase aiguë du début la réapparition ultérieure de cellules anormales par poussées sporadiques ou parfois plus durables fait craindre des rechutes et maintenir très longtemps la thérapeutique. Là encore, ce processus rappelle celui des leucoses.

- La lignée granuleuse est concernée par le processus, comme dans les leucoses de type SCHILLING, mais la réaction reste médullaire : il n'y a pas -ou très peu- passage d'éléments myéloïdes dans le sang. Un simple phénomène irritatif explique parfaitement cette réaction.

De ces deux aspects, clinique et hématologique, il est difficile de tirer des arguments définitifs en faveur d'un diagnostic de certitude. Ce cas intermédiaire comme beaucoup d'autres, cas-frontière dans la pathologie proliférative du système réticulo-endothélial se prête peu aux classifications habituelles : il s'agit d'une prolifération réticulohistiocytaire systématisée. L'atteinte de la moëlle osseuse, entre autres, totalement et massivement envahie par les cellules anormales explique le passage dans le sang périphérique de ces mêmes

cellules, et sans doute la thrombopénie sévère. Il est impossible d'affirmer s'il s'agit d'une leucose authentique ou d'un processus leucémoïde analogue à celui constaté chez certains mongoliens -dont on ignore d'ailleurs la nature réelle- L'argument étiologique totalement inconnu ne permet aucune conclusion actuelle. Quant aux frontières nosologiques évoquées entre réticuloses malignes congénitales et leucoses congénitales type SCHILLING, elles semblent ici encore très aléatoires et il n'existe sûrement aucune différence fondamentale entre ces "deux maladies". Les rapports avec la maladie de LETTERER-SIWE sont apparemment plus tranchés, mais toutes les formes de transition sont possibles entre la maladie de LETTERER-SIWE du nouveau-né sans manifestations hémorragiques particulières et la leucose.

III . ASPECTS THERAPEUTIQUES

L'évolution spontanée des réticuloses congénitales est très capricieuse, et la ou les thérapeutiques utilisées ne sont pas toujours responsable de la rémission ou de la guérison obtenues. La difficulté est encore plus grande en ce qui concerne les formes congénitales, où le tableau anatomo-clinique est assez univoque au début de la maladie quelle que soit l'évolution ultérieure.

1 . La corticothérapie

A doses fortes et prolongées, c'est maintenant un traitement classique de "l'histiocytose X". Le plus souvent ses résultats sont passagers et décevants. Dans l'observation d'Annie, son rôle propre ne peut-être déterminé à côté de celui de la thérapeutique anti-mitotique. Il ne s'agit de toutes façons que d'un traitement symptomatique, ayant ses risques propres (un rachitisme sévère dans l'observation décrite, ayant évolué favorablement à l'arrêt de la corticothérapie).

Auteurs	Année de publication	Nombre de cas	Diagnostic posé	Résultats		
				bons	moyens	nuls
BEIER (379)	1963	3	Letterer-Siwe	3		
PRICE (394)	1964	1	Letterer-Siwe			1
SHARP (395)	1964	6	5 Letterer-Siwe 1 Hand-Sch.-Chr.	1 1		4
LAHEY (391)	1966	30	Histiocytose X disséminée		25	5
BARON (377)	1967	1	Histiocytose X disséminée	1		
BENYAYER (380)	1967	9	3 Letterer-Siwe 3 H.S.C. 3 Rét. malignes	5	1	3
DEMALDENT (385)	1967	1	Letterer-Siwe	1		
GILLOT (388)	1969	1	Histiocytose X disséminée	1		
CERNEA (382)	1970	1	Letterer-Siwe	1		
KISSEL (390)	1970	1	Histiocytose X disséminée	1		
LUCAYA (393)	1971	42	Histiocytose X		21	
STARLING (397)	1972	"petit" nombre	Histiocytose X disséminée	50 %		
ROSSIER (158)	1970	1	Histiocytose X disséminée	1		

Soit pour un total supérieur à 97 cas plus de 63 "succès".

- Sont considérés comme "bons" résultats les améliorations ou même "guérisons" de la maladie, très rapidement lors de l'instauration du traitement.
- Sont considérés comme résultats "moyens" la stabilisation des lésions.

TABLEAU XV

Utilisation de la Vincalcéublastine
dans les réticuloses de l'enfant.

2 . La Vincalécoblastine

Il existe au moins une centaine de cas publiés d'histiocytose X disséminée de l'enfant et maladies voisines (sans préjuger de leur nature réelle), traités par la Vincalécoblastine, depuis les premiers cas rapportés par BEIER (379) aux Etats-Unis en 1963. Celui d'Annie Eco... est probablement l'un des premiers cas français, et l'évolution si favorable semble être imputable à cette thérapeutique. Le tableau XV résume les observations de la littérature où il est fait état des bons résultats de cette thérapeutique utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments (dans bon nombre de cas après échec d'autres traitements : chirurgie, corticothérapie, Chloraminophène, etc...).

La Vincalécoblastine est un alcaloïde de la pervenche dont le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé, et probablement très complexe. Elle est un puissant inhibiteur des mitoses, bloquées au stade de la métaphase. Elle pourrait aussi agir par compétition avec certains acides aminés essentiels dans le métabolisme cellulaire. Elle intervient vraisemblablement au niveau du maillon intermédiaire conduisant de l'acide glutamique au cycle de l'acide citrique et à l'urée.

Le mode d'utilisation de la Vincalécoblastine varie peu selon les observations et correspond à ce qui a été utilisé ici. La posologie varie entre 0,15 et 0,30 mg/Kg hebdomadaires en traitement d'attaque, puis une posologie variable selon les résultats cliniques et radiologiques et surtout l'évolution de la formule sanguine blanche. Cette adaptation est faite soit en diminuant la dose injectée, soit en espaçant les injections (dans l'observation d'Annie les deux méthodes ont été utilisées simultanément).

Aucune observation de la littérature ne rapporte d'accidents graves (Benyayer signale deux cas d'aplasie médullaire d'évolution favorable à l'arrêt du traitement), les risques classiques étant :

- des manifestations gastro-intestinales : nausées, vomissements dans les heures qui suivent l'injection,

- anorexie, amaigrissement, constipation ou diarrhée accompagnées de douleurs abdominales,
- des incidents neurologiques mineurs (douleurs fugaces du type courbature, avec état fébrile, aréflexie tendineuse, achilléenne et rotulienne).
- Ces incidents ont également été relevés dans le cas décrit. Aucune observation ne fait état d'accidents de type polynévritique rapportés lors de l'utilisation de la Vincristine.
- des accidents locaux de types thrombophlébite et douleurs le long du trajet d'injection sont possibles. L'injection intraveineuse stricte avec une dilution suffisante (dans le cas d'Annie, 1 mg pour 10 ml de sérum physiologique) dans la tubulure d'une perfusion évite la stase locale du produit, son épanchement dans les tissus périveineux, et les lésions locales de nécrose cutanée dues à la causticité du produit,
 - des incidents et accidents hématologiques, qui encore une fois, ne sont jamais très graves. La leucopénie est quasi constante et en règle générale facilement réductible à condition de ne pas tomber au-dessous de 2.000 leucocytes. Elle se répare en deux ou trois jours, imposant seulement de reculer la date de l'injection suivante. L'anémie et la thrombopénie sont au contraire exceptionnelles.

L'intérêt de cette thérapeutique paraît donc peu contestable à la lecture des différentes observations de la littérature. Il s'agit d'une thérapeutique ma-

nable, compatible avec une vie familiale normale, dont l'efficacité semble peu douteuse dans l'observation d'Annie, bien qu'une très grande circonspection s'impose dans cette pathologie dont le génie évolutif est si difficile à prévoir. Comme dans toute thérapeutique antiméiotique, et malgré l'apparente bénignité de ce traitement au long cours, un certain nombre d'inconnues subsistent, notamment quant à leur rôle dans d'éventuelles altérations chromosomiques ultérieures. Dans des évolutions aussi sévères, où l'enjeu est vital, il semble tout à fait légitime de recourir à un tel traitement.

IV CONCLUSION

La place nosologique de l'observation d'Annie ECO... reste difficile à préciser au terme de cette étude. Réticulose congénitale incontestable, au sens de pathologie proliférative intense du système réticulohistiocytaire dès la naissance, elle présente toutes les caractéristiques des réticuloses malignes néonatales décrites par SACREZ. Son aspect leucémique d'emblée n'est pas sa moindre originalité, et sa réponse favorable à la Vincaléublastine souligne l'intérêt de cette thérapeutique. Tant que l'étiologie de ces maladies demeure inconnue, tous les éléments de certitude manquent, et il reste nécessaire de décrire des "syndromes" dont les caractères nosologiques voisins ne permettent pas de préjuger de l'unicité.

Annie ECO... est revenue dans le Service de Pédiatrie de Saint-Lô le 31 Août 1973, la veille de ses neuf ans.

Son état général est toujours parfait, son développement psycho-moteur parfaitement normal (elle entre en C. M. 2). Il ne lui reste comme séquelles de cette période néonatale que de nombreuses petites cicatrices cutanées blanches et déprimées, ainsi qu'une coloration jaune-noirâtre de la dentition sans doute imputable aux cyclines alors abondamment utilisées.

Le pronostic à long terme reste imprévisible.

"Dans 10 ou 20 ans, une reprise évolutive sous une forme quelconque ne surprendrait personne : la réapparition de douleurs osseuses, de manifestations cutanées, d'une hépatosplénomégalie ou d'une polyurie, serait sans difficulté rattachée à l'épisode néonatal..." (Professeur ALAGILLE, 11 Septembre 1971).

Hors cette éventualité peu probable, c'est bien de guérison qu'il s'agit.

B I B L I O G R A P H I E

LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL ET HISTIOCYTAIRE

1. ASCHOFF L.
Das retikulo-endothelial System.
Erg. Inn. Med. Kinderheilk., 1924, 26, 1.
2. BERNARD J.
Définition du S.R.E.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1963, 3, 779
3. BESSIS M.
Traité de cytologie sanguine.
1 Vol. 588 p., MASSON et Cie Ed., Paris 1954.
4. BESSIS M. et Maigne J.
Le diagnostic des variétés de leucémies aiguës par la réaction des peroxydases au microscope électronique. Son intérêt et ses limites.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol. 1970, 15, 691.
5. BONHOMME J.
Leucémies aiguës à "Monocytes". Etude cytologique et cytochimique de 25 cas.
Thèse Paris 1966.
6. BRAUNSTEINER H.
Fortschritte der hämatologischen Zytologie.
Wien. Z. Inn. Med. 1963, 44, 349.
7. BRAUNSTEINER H. et SCHMALZL F.
Etude cytochimique des monocytes. Mise en évidence d'une Estérase caractéristique.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1968, 8, 289.
8. BRUCHER H.
Systematic der Retikulosen.
Internist. 1962, 3, 95.
9. BRUCHER H.
Das Zellsystem der Monozyten und Histiozyten.
Wien. Z. Inn. Med., 1963, 44, 41.
10. CAZAL P.
Classification des cellules souches des leucémies aiguës au moyen de leur formule peroxydasique.
Sang, 1944, 16, 32.
11. CAZAL P.
Le système réticulo-histiocytaire.
Dans "Anatomie Pathologique" de LAUMONIER, Masson Ed.
Paris 1969.
12. CHEVALIER P.
Sur un système prétendu réticulo-endothélial
Sem. Hop. Paris, 1947, 23, 2662.
13. CHRISTOL D.
Pathologie du système réticulo-endothélial
EMC Sang, 13034 A 10, Paris 1963.

14. DANIEL M.Th., FLANDRIN G., LEJEUNE F., LISO P., LORTHOLARY P.
Les estérases spécifiques monocytaires. Utilisation dans la classification des leucémies aiguës.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1971, 11, 233.
15. FRUHLING L.
Principes d'une classification rationnelle des affections malignes du système réticulaire basée sur l'histopathologie. Comptes-Rendus du IIIème congrès de la société internationale européenne d'hématologie. EMES ed., ROME 1951, 296.
16. FRUHLING L., ROGER S.
Contribution à l'étude du monocyte.
Sang, 1948, 19, 1.
17. HAYHOE F.G.J.
Clinical and cytological recognition and differentiation of the Leukemias. Lecture on haematology, Cambridge University Press Ed., 1960.
18. HAYHOE F.G.J., QUAGLINO D., DOLL R.
The cytology and cytochemistry of acute leukaemias. A study of 140 cases. Her Majesty's Stat. Off. Ed., Londres 1964.
19. ISRAELS M.C.G.
The reticulosis : a clinico-pathological study.
Lancet, 1953, 2, 525.
20. KAPLAN S.S. and al.
Studies of Muramidase (lysozyme) in leukaemia.
JAMA 1968, 203, 315.
21. LEDER L.D.
Ferment cytochimische Untersuchungen zur Herkunft des Blutmonozyten.
Klin. Wschr., 1966, 44, 25.
22. LEDER L.D.
Der Blutmonozyt...
Springer Ed. Berlin, Heidelberg New-York 1967.
23. LENNERT K.
Pathologische Anatomie der Retikulosen.
Krebsforsch. Krebskaempfe. Suppl. 1964, 5, 48.
24. LENNERT K.
Pathologie der Halslymphknoten.
Springer Ed., Berlin 1964.
25. LENNERT K. and LEDER L.D.
Enzyme histochemistry of Monocytes. Exsudate macrophage and lymphoreticular tissue.
Proc. 9th Congr. Soc. Haemat. Lisbonne 1963
S. Karger, Basel, New-York 1963
26. LEVER W.F. (traduit par BOURLOND A.)
Histologie de la peau.
Masson Ed. Paris 1969.
27. LISO V., TROCCOLI G., TEDESCO F.
Activité lysozymique des monocytes au cours des hémopathies aiguës. Etude préliminaire.
Haematologica, 1972, 57, 235.
28. MATHE G. et SEMAN
Aspect histologique et cytologique des leucémies et hématosarcomes.
Maloine Ed., Paris, 1963.

29. MAYER G. et MAYER S.
Cytologie et classification des leucoses aiguës.
Rev. Prat., 1955, 5, 2.549.
30. MERCKLEN Pr. et WOLFF M.
Leucémie à monocytes
Rev. Med., 1928, 45, 153.
31. MERCKLEN Pr. et WAITZ R.
Atlas d'hématologie.
1 vol. Maloine Ed., Paris 1938.
32. NAJEAN Y. et FAILLE A.
Cinétique cellulaire dans les leucémies aiguës.
Rev. Prat., 1973, 23, 1, 6.789.
33. NORDENSON N. G.
Clinically morphological aspects of the réticulo-histiocytic system.
Acta Med. Scand., 1955, Suppl. 310, 1.
34. NORDENSON N.G.
Remarks on the morphology of reticulo-histiocytic cells.
Acta paediatra (Upsala), 1962, 51, Suppl. 135, 160.
35. OBERLING Ch.
Le système réticulo-endothélial.
Ann. Anat. Path., 1924, 1, 87.
36. OHTA H., NAGASE H.
Estimation en série de la muramidase (lysozyme) leucocytaire, urinaire,
et sérique dans la leucémie monocyttaire.
Acta haematologica (Basel) 1971, 46, 257.
37. OSSERMAN E.F., LAWLOR D.P.
Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and myelomonocytic
leukemia.
J. Exp. Med, 1966, 124, 921.
38. PERILLIE FINCH
Therapeutic implications of muramidase changes in acute leukaemia.
Blood 1967, 30, 858.
39. PIETTE
Cytologie des maladies du sang.
1 vol., Flammarion Ed., Paris 1969.
40. PRUZANSKI W., PLATTS M-E.
Protéines sériques et urinaires, lysozyme (muramidase) et dysfonction
rénale dans les leucémies mono et myelocytaires.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1694.
41. RABINOWITZ et SCHREK P.
"Monocytic" cells of normal blood. SCHILLING and NAEGELI leukaemia
and leukemic reticuloendotheliosis in slide chambers.
Blood, 1962, 20, N° 4, 453.
42. ROHR K.
Der menschliche Knochenmark.
Georg Thieme Verlag, 1 Vol., Stuttgart 1960.
43. SANCHEZ-FAYOS et coll.
Histiocytosis X. Consideraciones clínico citológicas en torno a su
unidad sindrómica.
Revista clínica Espan., 1965, N° 4.

44. SCHILLING V.
Das Problem des Monozyten und seine Geschichte.
Forsch Fortschr., 1949, 25.
45. SCHILLING V.
Klinik der Retikuloendotheliosen und Monozytosen.
Z. Gesch. Inn. Med., 1950, 5, 506.
46. SCHILLING V.
Practical Haematology.
Fischer Verlag, Jena 1959.
47. SCHMALZL F. et BRAUNSTEINER H.
Diagnostic de la leucémie monocyttaire par méthodes cytochimiques.
Acta Haemat., 1968, 40, N° 3, 121.
48. SCHMALZL F., PASTNER D., ABBREDERIS K. et BRAUNSTEINER H.
Culture in vitro des monocytes leucémiques.
Acta Haemat. (Basel), 1969, 41, N° 4, 225.
49. SCHMALZL F., HUNN D., ASAMER H., ABBREDERIS K. et BRAUNSTEINER H.
Leucémie myélogène (monomyélocytaire) atypique. Examens cytochimiques au microscope électronique et biochimiques.
Acta Haemat. (Basel), 1972, 48, N° 2, 72.
50. THADDEA et BAKALOS
La question de l'apparition des monocytes.
Deutsche Med. Wschr., 1939, 65, N° 17, 668.
51. VON FURTH R. et COHN Z.
The origin and kinetics of mononuclear phagocytes.
Rockeffen University, New-York 10.021.
52. WARTER J., MANTZ J. M., HENRY R., et SCHAEFFER A.
L'épreuve de phagocytose de l'encre de Chine "in vitro".
Son intérêt dans le diagnostic des leucoses à monocytes.
Sem. Hôp. P., 1967, 43, N° 8/2, 514.
53. WARTER J., MANTZ J. M., HAMMAN B. et ROUSSELOT P.
Leucose aiguë à monocytes. Identification des cellules par la phagocytose de l'encre de Chine.
Strasbourg Médical, 1967, 18, N° 6, 509.
54. WHITELOW, BELL, et BATHO H. F.
Journal of Cellular physiology.
Wistar Institute, August 1972, vol. 72, N° 1.

LA MALADIE DE LETTERER-SIWE CONGENITALE

55. ABT A. F. et DENENHOLZ E. J.
Letterer-Siwe's disease.
Amer. J. Dis. Chil., 1936, 51, 499.
56. ALERTE F. et LEVY W.
Non lipid reticuloendotheliosis.
Jew. Mem. Hosp. Bull., 1955, 1, 39.
57. ASHBY B.S., APPLETON P. J. et DAWSON I.
Eosinophilic granuloma of gastro-intestinal tract, caused by herring Parasite Enstoma Eofundatum.
Brit. Med. J., 1964, 1, 1.141.
58. AVERY M. E., MAC AFFEE J. G. et GUILD H.C.
The course and prognosis of reticuloendotheliosis (eosinophilic granuloma, Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease). A study of 40 cases.
Am. J. Med., 1957, 22, N° 4, 636.

59. BARDIER, REGNIER Cl. BESOMBES J. P.
Les histiocytoses X au cours de la première enfance.
Rev. Med., 1964, 1, 1.
60. BARDIER A., GAUBERT J., DALOUS A. J., REGNIER C., CARTON M., BARTHE Ph.,
BOYER P. et DURROUX J.
Les histiocytoses X de l'enfant.
Arc. Franç. Péd., 1967, N° 7.
61. BASSET-LACRONIQUE F.
L'histiocytose X
Presse médicale, 1966, 74, 2.459.
62. BASSET F. et NEZELOF C.
L'histiocytose X, microscopie électronique de structures filamenteuses
originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose
X. Etat actuel de la question.
B. M. Soc. Med. PARIS, 1966, 117, N° 5, 413.
63. BASSET F. et NEZELOF C.
L'histiocytose X, microscopie électronique, culture in vitro et histio-
enzymologie. Discussion à propos de 21 cas.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1969, 14, 31.
64. BATSON R., SHAPIRO J., CHRISTIE A., RILEY H.D.
Acute non lipid disseminated reticuloendotheliosis.
Amer. J. Dis. Child., 1955, 90, 323.
65. BEDFORD G.B.
A case of congenital carcinoma of the thymus with extensive generalized
metastases in a newborn.
Canada Med. Ass. J., 1930, 23, 197.
66. BERNARD J., LORTHOLARY P. et BRIERE J.
Histiocytose X.
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques,
Flammarion Ed., Paris 1965.
67. BERNARD R., ROUSSEL A. et OLMER M. J.
Pronostic actuel des réticuloses aiguës et subaiguës.
Pédiatrie, 1961, 17, 72.
68. BERNARD R., COIGNET J., MARIANI R., PINSARD N. et OLMER J.
Essais de traitement des manifestations osseuses des histiocytoses X
par la 6-Mercaptopurine.
Pédiatrie, 1965, 20, 933.
69. BIERMAN H. R., LANMAN J. T., DOD K. S., KELLY H.K., MILLER E.R., et SHIMKIN M.B.
The ameliorative effects of antibiotics on non lipid reticuloendothe-
liosis (Letterer-Siwe disease) in identical twins.
J. Pediatrics, 1952, 40, 269.
70. BONSTEIN H.
Un cas de maladie de Letterer-Siwe chez un nouveau-né.
Ann. Anat. Path., 1956, 1, 362.
Schweiz Zchr. Allg. Path., 1955, 18, 1.257.
71. BOURY G.
Les formes disséminées de l'histiocytose X.
Thèse Lille 1968.
72. BUISSOU H., DURROUX R., FABRE J. et REGNIER C.
Etude ultrastructurale de l'histiocytose X. A propos de 3 cas.
C. R. Acad. Sc. (Paris), 1967, 265, 1.266.
73. BURTMAN R., GROMOVA R. et KOSINETZ E. A.
A case of congenital cutaneous reticulosis.
Pediatrics, 1961, 40, 79.

74. CALAS E. et VINCENT P.
Réticulose cutanée à image histologique de Letterer-Siwe : guérison se maintenant après un an.
Pédiatrie, 1960, 15, 587.
75. CARBONNELL-ESTRANY M., RUBIO-ROIG J.
Enfermedad de Letterer-Siwe congenita.
Rev. Esp. Pediat., 1963, 19, 113.
76. CATHALA J. et BOULENGER P.
La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
Presse Med., 1941, 49, 103.
77. CATHALA J. et BOULENGER P.
Nosologie de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
Presse Med., 1941, 49, 497.
78. CHRISTIAN M. A.
Defects in membranous bones, exophthalmos and diabete insipidus. An unusual syndrom of dyspituitarism : a clinical study.
Med. Clin. N. Amer., 1920, 3, 849.
79. COHEN D.M., MITCHELL C.B. and ALEXANDER J.W.
Letterer-Siwe disease in a newborn.
80. DEGOS R.
Les réticuloses histiocytaires.
Dermatologie, 1 vol. Flammarion Ed. Paris 1953, 913.
81. DEGOS R.
Hématodermies : cadres nosologiques.
Rev. Prat. 1963, 13, N° 23, 2.785.
82. DEGOS R., LORTAT-JACOB E., DARNIS F.
Réticulose histiomonocytaire maligne à forme multinodulaire (énorme prolifération des cellules réticulaires sur le myélogramme).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1949, 56, 161.
83. DEGOS R., OSSIPOVSKI B., CIVATTE J., TOURAINE R.
Réticuloses cutanées (réticuloses histiomonocytaires).
Ann. Derm. Syph., 1957, 84, 125.
84. DEGOS R., RABUT R., LORTAT-JACOB E., OSSIPOWSKI B. et CLEMENT D.
Réticulose cutanée maligne multinodulaire (leucémie à monocytes).
Bull. Soc. Franç. Derm., 1953, 60, N° 3, 254.
85. DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J. et OSSIPOVSKI B.
Manifestations cutanées des hémoréticulopathies de l'adulte.
Rev. Prat., 1963, 13, N° 23, 2.751.
86. DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J. et REPESSE G.
Réticulose histiocytaire maligne du nourrisson. La forme cutanée multinodulaire profonde.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1962, 68, 233.
87. DEGOS R., CIVATTE J., TOURAINE R., OSSIPOVSKI B. et GONZALEZ-MINDOZA A.
Confrontation anatomo-clinique de 129 hémoréticulopathies malignes cutanées.
Ann. Derm. Syph., 1965, 92, 121.
88. DE GRACIANSKI P.
Réticuloses de l'enfant.
Rev. Prat., 1963, 13, 23.
89. DLUHOS M. et SCHJBAL V.
Morbus Abt-Letterer-Siwe congenitus.
Kinder Arz. Prax., 1962, 30, 431.

90. DOUGHERTY J.W.
Reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) in sisters.
Amer. Arch. Derm., 1958, 77, 347.
91. FARBER S.
The nature of "solitary or eosinophilic granuloma" of bone.
Amer. J. Path., 1941, 17, 625.
92. FARRIAUX J.P., FOVET-POINGT O., FONTAINE G., BOURYG, CLAY A., DUPONT A. et GOSSELIN B.
Formes disséminées de l'histiocytose X.
Pédiat., 1970, 55, N° 4, 359.
93. FEINBERG S. B. et LESTER R. G.
Roentgen Examination of the gastro-intestinal tract is an aid in the diagnosis of acute and subacute reticuloendotheliosis.
Radiology, 1958, 71, 525.
94. FOLTYN H., PLAWSKA A., ROSNOWSKY A.
Un cas de maladie de Letterer-Siwe chez un enfant de six semaines.
Pol. Tyg. lek., 1959, 14, 2.069.
95. FREUD M. et RIPPS M. L.
Hand-Schüller-Christian disease. A case in which lymphadenopathy was a predominant feature.
Amer. J. dis. Chil., 1941, 61, 759.
96. FROMMER E.
Letterer-Siwe disease treated with Prednisone.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 332.
97. GAILLARD L., FUENTE-HITA F., DELPHIN D. et ALVARADO J.
Les hémopathies aiguës malignes congénitales (à propos de 2 observations).
Pédiat., 1958, 13, N° 5, 605.
98. GERTLER W.
Nosologie une Klinik der kutanen Retikulosen.
Derm. Wschr., 1969, 155, 621.
99. GILOT A.
A propos d'une forme de passage de la maladie de LETTERER-SIWE en maladie de Hand-Schüller-Christian. Essai d'unification pathogénique des maladies de Letterer-Siwe, de Hand-Schüller-Christian et du granulome éosinophile grâce à l'aspect nouveau que leur a donné la corticothérapie.
Thèse, Paris 1959.
100. GILLOT F., TUSQUES J., COLLET M., PRADAL G. et BODIN G.
Nouveau cas d'histiocytose X avec étude en microscopie électronique.
Arch. Franç. Ped., 1968, 25, 1.073.
101. GORNOUEC, LAMBERT, BUHOT, VIGNEUL, CASTEL.
A propos de deux observations de réticulose histiocytaire maligne ou maladie de Letterer-Siwe. Rev. Stomat. Paris, 1953, 54, 40.
102. GRAVELEAU D., NGUYEN-NGOC-HUY, TRAN-LUY, NGUYEN-THI-LONG et MAHOUDEAU D.
Les réticuloses X, à propos de 9 observations.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, N° 15, 932.
103. GRAVELEAU D.
Les réticuloses X. Description et pronostic.
Vie Med., 1961, 37, N° 4, 255.
104. GRENN W. et FARBER S.
Eosinophilic or solitary Granuloma of the bone.
J. Bone Joint Surg., 1942, 24, 499.

105. GRISLAIN J. R., TUSQUES J., de BERANGER P. et PRODAL G.
Un nouveau cas de réticulose X étudié en microscopie électronique.
Pédiat., 1969, 24, N° 1, 87.
106. GROSS P. et JACOX H.W.
Le granulome éosinophile et certains autres hyperplasies réticulo-endothéliales de l'os. Comparaison des caractéristiques cliniques, radiologiques et pathologiques.
Amer. J. Med. SC. 1942, 203, 673.
107. GUIZETTI H. U.
Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des retikulo-endothelien Apparates in Kindesalter.
Virchows Arch., 1931, 282, 194.
108. HAMILTON W.
Congenital Letterer-Siwe disease.
Scot. Med. J., 1961, 6, 575.
109. HAND A.
Polyuria and tuberculosis.
Arch. Pediat., 1893, 10, 673.
110. HANSEN P.B.
The relationship of Hand-Schüller-Christian's disease, Letterer-Siwe disease and eosinophilic granuloma of bone (with report of 5 cases).
Acta Radiol., 1940, 32, 89.
111. HERTZ C. G. et HAMBRICK G. W. Jr.
Congenital Letterer-Siwe disease. A case treated with Vincristine and corticosteroids.
Amer. J. Dis. Child., 1958, 116, 553.
112. HOPFNER C. n CAULET T., PLUOT M., PENNAFORTE F. et ADNET J. J.
Trois cas de réticulose disséminée chez l'enfant.
Arch. Anat. Path., 1969, 17, 2, A. 91.
113. JAFFE H. L., LICHTENSTEIN L.
Eosinophilic granuloma of bone. A condition affecting one, several or many bones, but apparently limited to the skeleton and representing the mildest clinical expression of the peculiar inflammatory histiocytosis, also underlying Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease.
Arch. Path., 1944, 37, 99.
114. JARAUSCH K. H.
Hand-Schüller-Christianische Krankheit beim Neugeborenen.
Mschr. Kinderheilk., 1960, 108, 501.
115. JONES B., WELTON W. and GILBERT E.
Congenital Letterer-Siwe disease : Report of 3 cases.
Cutis, 1967, 3, 750.
116. KEITH H. M.
Leucémie myéloïde chronique chez le nourrisson.
Amer. Dis. Child., 1945, 69, 366.
117. KEIZER D.P.R. et ROCHAT R.R.
Malignant reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease). Report of case with hormocholesterolemia lipid granulomatosis and eosinophilic granuloma.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 87, 328.
118. KINTZEN W. et WEBER R.
Das generalisierte eosinophile Granulom.
Ann. Paediat. (Basel), 1951, 177, 329.

119. KRAHN H.
Retikuloendotheliale Reaktion oder "Retikuloendotheliose".
Deutsche Arch. Klin. Med., 1926, 152, 179.
120. LAHEY M. E.
Prognosis in reticuloendotheliosis in children.
J. Pediat., 1962, 60, 664.
121. LANE C.W. et SMITH M.G.
Cutaneous manifestations of chronic (idiopathic) lipoidosis (Hand-Schüller-Christian disease). Report of 4 cases including autopsy observations.
Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1939, 39, 617.
122. LAUGIER P. et HUNZIGER N.
Réticuloses.
E.M.C. Dermatologie, 4-1972, 12, 785 A 10.
123. LAYMON C. W. et SEVENANTS J. J.
Systemic reticulo-endothelial granuloma (comparison of Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease and eosinophilic granuloma).
Arch. Derm. (Chicago), 1948, 57, 873.
124. LETTERER E.
Aleukämische RetikULOse (ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates).
Frankfurt Z. Path., 1924, 30, 377.
125. LETTERER E.
Speicherungskrankheiten.
Deutsche. Med. Wschr., 1948, 73, 147.
126. LETTERER E.
Über die aleukämische RetikULOse (Letterer-Siwesche Krankheit).
Tohoku. J. Exp. Med., 1961, 75, 103.
127. LICHTENSTEIN L. et JAFFE H.L.
Eosinophilic granuloma of bone with report of a case.
Amer. J. Path., 1940, 16, 595.
128. LICHTENSTEIN L.
Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity.
Arch. Path., 1953, 56, 84.
129. LICHTENSTEIN L.
Histiocytosis X (Eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease). Further observations of pathological and clinical importance.
J. Bone Joint Surg. (Amer), 1964, 46, 76.
130. LIPTON E. L.
Hemolytic and pancytopenic syndrom associated with Letterer-Siwe disease.
Pediatrics, 1954, 14, 533.
131. MAC GAVRAN M., HERBETO SPADY M. D.
Eosinophilic granuloma of bone.
J. Bone Joint Surg., 1960, 42 A.
132. MAC KEOWN F.
Letterer-Siwe disease : a report of 2 cases.
J. Path. Bact. 1954, 68, 147.
133. MALLET R., BACH Ch. SARRUT S., ORESCH C.
Une observation de maladie de Letterer-Siwe congénitale.
Sem. Hôp. Paris (Ann. pediat.), 1965, 41, 531.

134. MALLET R. et coll.
Deux observations d'histiocytose X du jeune enfant. Présence dans les lésions osseuses de filaments intracytoplasmiques d'apparence virale.
B. M. Soc. Hôp. Paris, 1966, 117, N° 5, 385.
135. MALLORY T. B.
Pathology : diseases of bone.
New England J. Med., 1942, 277, 955.
136. DE MAN
Rod-like tubular structures in the cytoplasm of histiocytes in histiocytosis X.
J. Path. Bact., 1968, 65, 123.
137. MARIE J., HENNEQUET A., LEVEQUE B., DEBAUCHEZ Cl., DESBOIS Cl., WATCHI J.M.
La réticulose histiocytaire du nourrisson ou maladie de Letterer-Siwe.
Ann. Ped., 1965, 41, 681.
138. MARIE J., NORMAND E., MALLET R., SALET J.
La réticulose cutanée et apyrétique du nourrisson. Variété clinique nouvelle de réticulo-endothéliose.
Presse Med., 1941, 49, 1.146.
139. MARIE J., SALET J., HEBERT S., ELIACHAR E.
La réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (variété clinique de la maladie de Letterer-Siwe).
Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 2.800.
140. MARIE J., SERINGE Ph., SALET J., HEBERT S., ELIACHAR E.
La réticulose subaiguë du nourrisson à évolution maligne.
Arch. Franç. Pédiat., 1951, 8, N° 2, 181.
141. MERKI W.
Die maligne Retikulose des Säuglings und kleinkindes (morbus Letterer-Siwe).
Helv. Paediat. Acta, 1964, 19, 153.
142. MOORE T. D.
A simple technique for the diagnosis of non lipid histiocytosis.
Pediatrics, 1957, 19, 438.
143. NASH F. W., CAVANAGH J. B.
Two cases of Hand-Schüller-Christian disease in infancy.
Arch. Dis. Child., 1952, 27, 391.
144. NEIMANN N., PIERSON M., MERAND A., MANCIAUX M.
Maladie de Letterer-Siwe chez le nourrisson.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1953, 60, 353.
145. NEZELOF C.
L'histiocytose X (revue générale)
Rev. Franç. Et Clin. Biol., 1966, 11, N° 1, 22.
146. NEZELOF C., BASSET F.
Réticuloses du nourrisson et de l'enfant.
E. M. C. Pédiatrie, 1-1970, 4082 E 10.
147. NEZELOF C., GUIBERT C.
Histiocytose X.
Arch. Franç. Pédiat., 1962, 19, 531.
148. NEZELOF C., GUIBERT Cl.
L'histiocytose X. Nosologie et pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.
Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, N° 9, 1.063.

149. NOLLER H. G.
Klinik und Wesen der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung.
Mschr. Kinderheilk., 1956, 104, 116.
150. NOLLER H. G., WAGNER I., BODENSTEDT C.
Die hauterscheinungen bei den Retikuloendothelioses mit besonderer Berücksichtigung der Abt-Letterer-Siweschen Erkrankung.
Ann. Paediat. (Basel), 1954, 183, 145.
151. OBERLING G., GUERIN M.
Les réticuloses et réticuloendothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale.
Sang, 1934, 8, 892.
152. OBERMANN H. A.
Idiopathic histiocytosis : a clinicopathologic study of 40 cases and review of the literature on eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schüller-Christian disease and Letterer-Siwe disease.
Pediatrics, 1961, 28, N° 2, 307.
153. OTANI S., EHRLICH M. D.
Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm.
Amer. J. Path., 1940, 16, 479.
154. OTANI S.
A discussion on eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease.
J. Mount Sinal Hosp. New-York, 1957, 24, 1.079.
155. PROUTY M.
Remission of Letterer-Siwe disease after Prednisone-therapy. Report of a case.
JAMA, 1959, 169, 1.877.
156. ROGATZ J. L.
Pleomorphic cell lymphosarcoma of the thymus. Report of a case in an infant aged 2 1/2 months.
J. Pediat., 1939, 14, 550.
157. ROSSIER A., CALDERA R., LE TAN VINH, NEZELOF C., BASSET F.
Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques. Effet de la Vincaléucoblastine
B. M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, N° 5, 393.
158. ROSSIER A., CALDERA R., NESSMANN C.
Données récentes sur les réticuloses de l'enfant et du nourrisson.
Rev. Stomato. Paris, 1970, 71, N° 6, 511.
159. ROUSSY G., OBERLING Ch.
Akute, wahrscheinlich infektiöse, aleukämische Retikulose bei einem Säugling.
Wien. Med. Wschr., 1934, 84, 407.
160. ROVINSKI J., LANIER, VISSIAN
A propos de la maladie de Letterer-Siwe. 2 observations dont une néonatale
Arch. Franç. Pediat., 1963, 20, N° 10, 1.260.
Soc. Franç. Pédiat., Nice 1963.
161. ROVINSKI J., LANIER M., VINCENT L.
Deux observations de réticulo-endothéliose du nourrisson.
Pédiatrie, 1964, 19, 494.
162. RUCH D. M.
Cutaneous manifestations of Letterer-Siwe disease.
Arch. Derm. (Chicago), 1957, 75, 88.

163. SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN G., HURTZEMANN G., NICOLAS S.
Maladie de Letterer-Siwe.
Pédiatrie, 1953, 8, 909.
164. SACREZ R., LEVY J.M., LE GAL Y., WILLARD D., GIGONNET J.M., STOEGBNER P., SVARVEZ J.
Réticuloses observées à la clinique de pédiatrie et de puériculture de Strasbourg de 1952 à 1962.
Arch. Franç. Ped., 1964, 21, 321.
165. SAENGER E.L., JOHANSMANN R.J.
Letterer-Siwe disease. Problems in diagnosis and treatment.
Amer. J. Roentg., 1954, 71, 472.
166. SBARBARO J.L. et FRANCIS K.C.
Eosinophilic granuloma of bone.
JAMA, 1961, 178, 706.
167. SCHAFER E.L.
Non lipid reticulo-endotheliosis : Letterer-Siwe disease.
A report of 3 cases.
Amer. J. Path., 1949, 25, 49.
168. SCHAISON G. et SELIGMANN N.
Histiocytose X.
Sang et organes hématopoïétiques, Flammarion Ed. Mise à jour 1968.
169. SCHONGUT L., KADARA, HUTTNER I., BASSET F., CSERHATI E.
Données ultrastructurales nouvelles dans l'histiocytose X. Structures d'aspect tubulaire dans un granulome dermique de Letterer-Siwe.
Acta Paed. Acad. Sc. Hung., 1968, 9, 11.
170. SCHULLER A.
Über eigenartige Schardelelakte im Jugendalter.
Fortschr. a. d. Geb. d. RONTGEN, 1915, 23, 12.
171. SCHWEISGUT O., NEZELOF C., BASSET F.
Deux cas d'histiocytose X du jeune enfant avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques.
Bull. M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117, N° 5, 399.
172. SEZARY A., BOUVRAIN Y.
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1938, 45, 254.
173. SEZARY A., HOROWITZ A., MASCHAS H.
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. (second cas).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1938, 45, 395.
174. SEZARY A.
Classification des réticuloendothélioses.
Presse Médicale, 1941, N° 53-54, 666.
175. SEZARY A., BOLGERT M.
Réticulose érythrodermique avec réticulémie.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1942, 295.
176. SEZARY A., BOLGERT M. CHAPUIS J.L.
Réticulose érythrodermique avec passage dans le sang de monocytes atypiques.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1945, 52, 83.
177. SEZARY A.
Conception générale des réticuloses et de leurs formes cutanées.
Presse Méd., 1948, N° 50, 594.

178. SCHULTZ A., WERMBTER F., PUHL H.
Eigenmütliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoietischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates).
Virchows Arch., 1924, 252, 519.
179. SIWE S. A.
Die Retikuloendotheliose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.
Z. Kinderheilk., 1933, 55, 212.
180. SIWE S.
The reticuloendotheliosis in children.
Adv. Pediat., 1949, 4, 117.
181. SWEITZER S. E., LAYMOND C. W.
Letterer-Siwe disease.
Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1949, 25, 49.
182. THELANDER H.E., CRANE J.T., LAMMAN J.T.
Xanthomatosis
J. Pediat., 1949, 34, 490.
183. TURIAF J. et BASSET F.
Deux nouveaux cas d'histiocytose X à localisations pulmonaires et osseuses avec présence dans les lésions granulomateuses de particules tubulaires intracytoplasmiques.
Bull. Soc. Med., Hôp. Paris, 1966, 117, N° 5, 373.
184. TURPIN R., VERON P., BOCQUET L., GORIN R., CAILLE B., LAFOURCADE J., ROUSTAN B. et CRUVEILLER J.
Maladie granulomateuse histiocytaire (Histiocytose X). A propos de 2 observations.
Ann. Pédiat., 1965, 41, N° 1, 5.
185. VARGA C., RICHTER M. N., DE SANCTIS A. E.
Systemic aleukemic reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease).
Amer. J. Child., 1948, 75, 376.
186. VERON P.
Etude de quelques cas de maladie de Letterer-Siwe, maladie de Hand-Schüller-Christian, granulome éosinophile (maladie granulomateuse histiocytaire).
Thèse, Paris 1961.
187. VISSIAN I., ROVINSKI J., LANIER M.
A propos de 2 observations de maladies de Letterer-Siwe.
Ann. Derm. Syph. (Paris), 1964, 91, 263.
188. WALLGREN A.
Systemic reticulo-endothelial granuloma. Non lipid reticulo endotheliosis and Schüller-Christian disease.
Ann. J. Dis. Child., 1940, 60, 471.
189. WASSERMANN, EPSTEIN
Congenital carcinoma of the thymus with extensive generalised metastasis.
J. Pediat., 1939, 14, 798.
190. WEILL-BOUSSON M., BATZENSCHLAGER A., KIFFER A. et TOUSSAINT P.
La granulomatose allergique. A propos d'un granulome pseudo-tumoral de l'antré pylorique, avec des localisations extra-digestives.

RETICULO-HISTIOCYTOSES MALIGNES DU NOUVEAU-NE

191. ABEL E., FLORENTIN P., MICHUN P., DORNIER R. et LASCOMBES G.
Réticulose histiomonocytaire aiguë maligne à forme médullaire pure.
Sem. Hôp. Paris, 1954, 30, N° 29, 1822.

192. AHNQUIST G. et HOLYOKE J.B.
Congenital Letterer-Siwe disease in a term still born infant.
J. of Pediat., 1960, 57, 897.
193. AMATO M.
Istiocitopatia congenita maligna del neonata : un nuovo aspetto della
patologia infantile del sistema istiocitario.
Haematologica, 1955, 40, 301.
194. AMATO M. et CATALANO D.
Istiocitopatie iperdisplastiche granuloxantomatose dell' infanzia.
1 vol. 135 p. , Minerva Medica Ed., Turin 1962.
195. AMATO M.
Diagnostic différentiel entre l'histiopathie maligne du nouveau-né
et la leucémie congénitale.
Arch. Franç. Pediat., 1964, N° 2, 212.
196. AMATO M.
Inquadramento nosologico ed orientamenti di terapia delle reticulo-en-
doteliosi dell' infanzia.
Atti della IX^a settimana Medica degli ospedali (Roma 6-11 Aprile 1964).
Il pensiero scientifico Ed., Roma 1964.
197. AUSTERHEIM K.
Forme tumorale de leucose congénitale.
Nordisk Medicin, 1955, 54, 36, 1.380.
- 197 Bis.
BELL R.J.M., BRAFIELD A.J.E., CHRISTIE A., RILEY H.D.
Acute non lipid disseminated Reticulo-Endotheliosis.
Amer. J. dis. Child., 1955, 90, 323.
198. BOULENGER D.
La réticulose histiocytaire aiguë à forme maligne.
Thèse, Paris 1941.
199. BURGSTEDT H. et HARTL F.
Kongenitale leukämie, zugleich ein Beitrag zum Problem der leukämischen
Retikuloendotheliose.
Z. Kinderheilk., 1955, 76, 298.
200. CALVANI M., LOTTI A., TADDEINI R.
Istiocitopatia congenita maligna del neo nato. Contributo clinico ed
anatomo-istologico.
Pediatria (Napoli), 1962, 6, 1.136.
201. CAZAL P.
Réticulose histiomonocytaire.
1 vol. Masson Ed., Paris 1946.
202. CAZAL P.
Réticulose polyblastique ou leucose dysarchique.
Sang, 1946, 17, 147.
203. CAZAL P.
Réticulose histiocytaire subaiguë à localisation strictement médullaire
Aspect clinique de myélomatose décalcifiante diffuse.
Sang, 1946, 17, 479.
204. CAZAL P.
Considérations générales sur les hémoblastoses, la réticulose histiomo-
nocytaire et les leucémies à monocytes.
Sem. Hôp. Paris, 1948, 24, 803.

205. CAZAL P.
Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne. Rapports du III^e congrès de la Société Internationale européenne d'hématologie. Emes Ed., Rome 1951.
206. CAZAL P.
Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne. Acta haemat., 1952, 7, 65.
207. CAZAL P.
La réticulose maligne (formes leucémiques et aleucémiques). HEILMEYER et HITTMAYER : Handbuch der gesamten Hämatologie, Urban und Schwarzenberg Ed., München 1964, Tome V, 99.
208. CAZAL P.
Réticulose maligne.
Delarue-Laumonier, Anatomie Pathologique, Flammarion Ed., 1969, 289.
209. CH'IN KUANG-YU et coll.
Reticulosis or aleukemic reticuloendotheliosis as a disease entity, based on clinical and pathologic studies of 27 cases.
Chin. Med. J. (Pékin), 1964, 83, 278.
210. CIVATTE J.
Etude histologique des hématodermies.
Rev. Prat., 1963, 13, N° 23, 2.773.
211. DE GRACIANSKY P., LECLERCQ R., TIMSIT Ed. et MARTINET Cl.
Réticulose.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1970, 77, 309.
212. DIETSCH H. J.
Maligne retotheliale Proliferationen im Kindesalter und ihre differential diagnostische Abgrenzung.
Arch. Kinderheilk., 1962, 166, 253.
213. DIETSCH H. J.
Die Bedeutung der Retikulosen im Rahmen maligner hämatologischer Erkrankungen des Kindesalters.
Folia Haemat. (Leipzig), 1963, 81, 216.
214. ESKEUNG G.M.
Reticuloendotheliosis maligna.
Acta Paediat. (Uppsala), 1953, 42, 346.
215. DONOHUE W. L., BAIN H. W.
Chediak-Higashi syndrome. A lethal familial disease with anomalous inclusions in the leucocytes and constitutional stigmata : report of a case with necropsy.
Pediatrics, 1957, 20, 416.
216. FALK W. et GELLEI B.
The familial occurrence of Letterer-Siwe disease.
Acta Paediat. (Uppsala), 1957, 46, 471.
217. FARQHAR J. W. et CLAIREAUX A. E.
Familial haemophagocytic reticulosis.
Arch. Dis. Child., 1952, 27, 519.
218. FARQHAR J.W., MAC GREGOR A.R. et RICHMOND J.
Familial haemophagocytic reticulosis.
Brit. Med. J., 1958, 2, 1.561.
219. FONTAN A., VERGER P., LEGER H. et PERY P.
Réticulo-myélose congénitale chez un enfant prématuré.
Pédiatrie, 1958, 13, N° 5, 527.

220. FOWLER M.
Histiocytic medullary reticulosis in a child.
Arch. Dis. Child., 1960, 35, 591.
221. FREUD P.
Evolution of systemic reticuloendotheliosis in childhood.
J. Pediat., 1951, 38, 744.
222. GAILLARD L., MOURIQUAND C., DELPHIN D. et BRUGIERE J.
Leucoses et réticuloses histiomonocytaires aiguës congénitales.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, N° 4, 255.
- 222 Bis
GOODALL H.B., GUTHRIE W., BUIST N.R.M.
Familial haemophagocytic reticulose.
Scot. Med. J., 1965, 10, 425.
223. GRAY J.D. et TAYLOR S.
Acute systemic reticuloendotheliosis terminating as a monocytic leukemia.
Cancer, 1953, 6, 333.
224. GREENBERG E., COHEN D.M., PEASE G.L. et KYLER A.
Histiocytic medullary reticulosis
Proc. Mayo. Clin., 1962, 37, 271.
225. GRISLAIN J.R., KERNEIS J.B., LEMOINE P. et LENNE Y.
Réticulose histiocytaire maligne et cortisone.
Arch. Franç. Pediat., 1955, 12, N° 7, 690.
226. KEIZER D.P.R.
La réticulose maligne infantile.
Arch. Franç. Pediat., 1950, 7, 270.
227. LAUSECKER H.
Abt-Letterer-Siwe'sche Krankheit bei Zwillingen.
Wien. Klin. Woch., 1956, 68, 433.
228. LE DANOIS P.
Les réticulo-histiocytoses malignes de l'adulte et de l'enfant.
Thèse, Nantes 1961-62.
229. LYONNET R., SAVOYE J., MOREL P. et MICHEL P.J.
Réticulose histiomonocytaire maligne congénitale (Letterer-Siwe) avec
formations nodulaires très nombreuses, disséminées sur le tégument,
chez un nouveau-né. Evolution apyrétique et régressive sous l'influence
de la corticothérapie à hautes doses soutenue depuis 4 mois 1/2.
Lyon Med., 1961, 93, 1.193.
230. MAC MAHON H.E., BEDIZEL M. et ELLIS C.A.
Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatrics, 1963, 32, 868.
231. MARRIAN V.J. et SANERKIN N.G.
Familial histiocytic reticulosis (Familial haemophagocytic reticulosis).
J. Clin. Path., 1963, 16, 65.
232. MARSHALL A.H.E.
Histiocytic medullary reticulosis.
J. Path. Bact., 1956, 71, 61.
233. MOZZICONACCI C., NEZELOF C. et coll.
La lympho-histiocytose familiale.
Arch. Franç. Pediat., 1965, 22, 385.
234. NELSON P., SANTAMARIA A., OLSON R.L. et NAYAK N.C.
Generalized lymphohistiocytic infiltration.
Pediatrics, 1961, 27, 93.

235. OLMER M.J.
Contribution à l'étude du pronostic actuel des réticuloses dites
"malignes" de l'enfant.
Thèse, Marseille 1959.
236. OSSIPOVSKI B.
Nématodermies : étude cyto logique
Rev. Prat., 1963, 13, N° 23, 2.779.
237. REESE A.J.M., LEVY E.
Familial incidence of non lipid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe
disease).
Arch. Dis. Child., 1951, 26, 578.
238. ROGERS J.L. et BENSON T.E.
Familial Letterer-Siwe disease. Report of a case.
J. Pediat., 1962, 60, 550.
239. RUFF R.
Aspects hématologiques des réticuloses malignes de l'enfant.
Thèse, Strasbourg 1966.
240. SACREZ R., FRUHLING L., BEVER P., KERN P. et WIENER S.
Réticulose histiomonocytaire chez un enfant de 4 ans.
Arch. Franç. Pediat., 1949, 6, 136
241. SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN G., CAHN R.
Réticulohistiocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un
nouveau-né.
Arch. Franç. Pediat., 1954, 11, N°2, 141.
242. SACREZ R., WILLARD D., LEVY J. M. et SUAREZ J.
La réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.
Pédiatrie, 1964, 19, 103.
243. SCHOEK V.W., PETERSON R.D.A. et GOOD R.A.
Familial occurence of Letterer-Siwe disease.
Pediatrics, 1963, 32, 1.055.
244. SCHWEIN M.L.
Réticulohistiocytose maligne du nouveau-né. Etude anatomo-clinique
eynosologique.
Thèse, Strasbourg 1965.
245. SCOTT R.B. et ROBB-SMITH A.H.T.
Histiocytic medullary reticulosis.
Lancet 1939 / 2, 194
246. SIRAND L.
Réticulo-endothéliose maligne chez un nourrisson.
Pédiatrie, 1951, 6, 597.
247. SKODACEK G. et BABALA J.
Angeborene leukämische Retikulose (Myélo-retikulose) bie einem
frühgeborenen Säugling.
Neoplasma (Bratislava) ; 1964, 11, 199, 206.
248. TOURAINE R.
Etude clinique des hématodermies.
Rev. Prat., 1963, 13, N° 23, 2.759.
249. VARADI S., GORDON R.R. et ABBOTT D.
Haemaphagocytic reticulosis diagnosed during life.
Acta Haemat., 1964, 31, 349.

LEUCOSES CONGENITALES A MONOCYTES

250. AGATA A. (d')
La leucémie dite monocyttaire. Relation de cas (Réticulo-endothéliose leucémique à évolution monocyttaire.
Haematologica, 1954, 38, N° 10, 1.239.
251. AKIBA R.
Über Wucherung der Retikuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen.
Virchows Arch., 1926, 260, 262.
252. BABER M.D.
Two cases of reticulo-endotheliosis. Letterer-Siwe syndrome.
Arch. Dis. Child., 1960, 35, 613.
253. BARIETY M., COURY C., BILSKI-PASQUIER G., THIBAUT P. et LABRUNE B.
4 cas de leucose aiguë monocyttaire.
Sem. Hôp Paris, 1961, 37, 2.366.
254. BERKEISER S.W.
Studies on the comparative morphology of monocytic leukaemia, granulocytic leukaemia and reticulum-cell sarcoma.
Cancer, 1957, 10, 606.
255. BERNARD J.
Leucémies aiguës du nouveau-né et du très jeune enfant.
Med. Infant., 1965, N° 7, 457.
256. BERNARD J., BOLGERT M., NAJEAN Y et TABERNAT J.
Lésions cutanées de la face et du cuir chevelu révélatrices d'une leucose aiguë à monocytes.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1960, 67, N° 3, 496.
257. BERNARD J., CHEVALET F. et JACQUILLAT C.
Leucémies du nouveau-né (à propos de 4 observations).
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1964, 4, 125.
258. BERNARD J. et LORTHOLARY
Leucémies à monocytes.
Maladies du sang, Flammarion Ed., Paris 1965.
259. BERNARD J., MATHE G., DELORME J.C. et BARNOUD O.
Les leucoses des très jeunes enfants (leucoses du nouveau-né, leucoses du premier semestre de la vie, leucoses associées à des malformations congénitales).
Arch. Franç. Pediat., 1955, 12, 470.
260. BERNARD J. et SELIGMANN M.
Les leucémies myélo-monocytaires du nourrisson.
Nouvelle Rev. Franç. Hemat., 1968, 8, 759.
261. BERNARD J. et SELIGMANN M. et ACAR J.
La leucémie myéloïde chronique de l'enfant (étude de 20 observations).
Arch. Franç. Pediat., 1962, 19, 881.
262. BERNARD J., SELIGMANN M., TANZER J., LAPRESLE J., BOIRON M. et NAJEAN Y.
Localisations neuroméningées des leucémies aiguës et leur traitement par les injections intrarachidiennes d'Amethoptérine.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1962, 2, 812.
263. BERNHARD W. G., GORE I. et KILBY R.A.
Congenital leukaemia.
Blood, 1951, vol 6, 990.

264. BERNHEIM M. et FRANCOIS R.
La réticulose histiomonocytaire de l'enfance.
Pédiatrie, 1952, N° 4, 509.
265. BERNHEIM M., MOURIQUAND C., FRANCOIS R., VERNEY R. et BEY Y.
Réticulose histiomonocytaire du nourrisson à forme de xanthomatose cutanée.
Pédiatrie, 1956, 11, 399.
266. BEY Y.
Réticulose histiomonocytaire à xanthomes cutanés chez le nourrisson (à propos de 3 observations).
Thèse, Lyon 1956.
267. BEYER P., STOESSLE E. et ARCAÏ M.
Réticulose histiocytaire maligne ou réticulosarcomatose.
Présentation d'un malade de deux ans.
Arch. Franç. Pédiat., 1960, 17, 416.
268. BOGGS D.R., WINTROBE M.M. et CARTWRIGHT G.E.
The acute leukemias. Analysis of 322 cases of the literature
Medicine, 1962, 41, 163.
269. BONNET J., CALAS E. et FENASSE R.
Leucémies à monocytes à manifestations cutanées majeures.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1968, 75, N° 5, 618.
270. BONNET J., CALAS E., GUILLAUME et GIRAUD M.
Manifestations cutanées d'une leucose à monocytes.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1965, 72, N° 3, 284.
271. BORBORELLA-VACHER L. et GUERNICA de ROUX et coll.
Enfermedad de Letterer-Siwe-ABt.
Rev. Cub. Pédiat., 1961, 33, 239.
272. BOURONCLE B. A., WISEMAN B.K., et DOAN Ch. A.
Leukemic reticulo-endotheliosis.
Blood, 1958, 13, 609.
273. CAMPBELL W.A.B., MAC AFFEE A.L. et WADE W.G.
Familial neonatal leukaemia.
Arch. Dis. Child., 1962, 37, 93.
274. CANNAT A., RAIN J.D. et SELIGMANN M.
Recherche systématique d'autocorps et d'anomalies des immunoglobulines au cours de diverses variétés de leucémies aiguës.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1969, 9, 290.
275. CANNAT A. et SELIGMANN M.
Immunoglobulin abnormalities in juvenile myelomonocytic leukaemia
Lancet 1971.
276. CANNAT A. et SELIGMANN M.
Anomalies immunologiques dans la leucémie myélo-monocytaire de l'enfant.
Brit. Med. J., 1973, N° 5, 845, 71.
277. CASMAN-GOVAERT S.J. et NOENTINCKX F.
Interprétation morphologique des leucémies apparemment monocytaires.
Acta clin. Belg., 1959, 14, N° 2, 215 et 1959, 14, N° 4, 337.
278. CAZAL P. et BERTRAND L.
Nosologie des "leucémies à monocytes".
Paris Med., 1945, N° 37, 414.

279. CHAPTAL J., JEAN R., IZARN P., BONNET H., EMBERGER J.M., NAVARRO M. et RIEU D.
Troubles hématologiques des jeunes mongoliens.
Pédiatrie, 1970, 25, N° 4, 433.
280. CORTESI M. et BOTTINO D.
Considerazioni sulla reticuloendoteliosi acuta maligna dell' infanzia.
Presentazione di 4 casi.
Minerva Pediat., 1964, 16, 659.
281. CRAMBLETT H.G., FRIEDMAN J.C. et NAJAR S.S.
Leukaemia in an infant born of a mother with leukaemia.
New England J. Med., 1958, 259, 727.
282. DALGAARD J.B. et KASS A.
Congenital leukaemia with cirrhosis of liver . Case and Survery.
Acta Path. Microbiol., Scand., 1955, 37, 465.
283. DAMESHEK W.
Acute monocytic histiocytic leukaemia. Review of the litterature and cases' report.
Arch. Int. Med., 1930, 46, 718.
284. DAMESHEK W.
Proliferative disease of the reticuloendothelial system : aleukemic reticulosis.
Folio. Haemat., 1933, 59, 64.
285. DAMESHEK W. et GUNZ F.
Leukaemia.
Grune et Stratton Ed., NEW-YORK 1964.
286. DANIEL M.T., FLANDRIN G., LEJEUNE F., LISO P. et LORTHOLARY P.
Les estérases spécifiques monocytaires : utilisation dans la classification des leucémies aiguës.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1971, 11, 233.
287. DEGOS R., LORTAT-JACOB E., OSSIPOVSKI B. et GAY J.
Leucémie à monocytes (réticulose leucémique).
Bull Soc Franç. Derm. Syph., 1963, 70, 522.
288. DEGOS R., OSSIPOVSKI B. et BARANGER H.
Etude critique des leucémies à monocytes.
Presse Médicale, 1954, 62, N° 70, 1.441.
289. DENYS P. et MALBRAIN H.
Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie).
Arch. Franç. Pédiat., 1954, 11, 707.
290. DENYS P. et MALBRAIN H.
Réticulose et leucémie.
VIII° Journées d'études sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson.
Paris 1957, 39.
291. DIEBOLD J.
Aspects anatomo-pathologiques des leucoses myélomonocytaires subaiguës.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, N° 27, 1.957.
292. DI GUGLIELMO G.
La terza leucemia o istioleucemia.
Athena, 1938, 7, 321.
293. DI GUGLIELMO G., MORELLI A. et MAUREA C.
Istioleucemia cronica.
Haematologica, 1953, 37, 1.

294. DOAN C.A. et WISEMAN B.K.
The monocyte, Monocytosis and monocytic leukaemia : a clinical and pathological study.
Ann. Int. Med., 1934, 8, 383.
295. DOWNEY H.
Monocytic leukaemia and reticuloendotheliosis.
Handbook of haematology, New-York 1938, vol. 2, 1.275
296. DREYFUS B.
Considérations critiques sur la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne ou réticulose histiomonocytaire.
Rev. Hémat., 1949, 4, 58.
297. DUHAMEL G.
Leucémies à monocytes.
E. M. C. Sang, 1968, 13 015 A 10.
298. DUHAMEL G. et MARCHAL G.
Réticuloses malignes localisées à la moëlle osseuse. Diagnostic par la biopsie de moëlle osseuse (à propos de 5 cas).
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1962, 2, N° 6, 853.
299. EMERY J.L., LORBER J. et SHEWARD J.D.
Mental retardation, pigmentation of the skin, xanthomatosis and leukaemia.
Arch. Dis. Child., 1955, 30, 542.
300. EMILE-WEILL P., PERLES S. et FOUREST.
Un cas de réticulo-sarcome leucémique.
Sang, 1939, 13, 937.
301. ENGEL R.R., HAMMOND D., EITZMAN D.Y., PEARSON H. et KRIVIT W.
Transient congenital leukaemia in 7 infants with mongolism.
J. Pediat., 1964, 65, 303.
302. EWALD O.
Die leukämische retikuloendotheliose.
Deutsch. Arch. Klin. Med., 1923, 142, 222.
303. FLANDRIN G., DANIEL M. T., BLANCHET P., BRIERE J. et BERNARD J.
La leucémie aiguë monocytaire. Situation clinique et pronostique actuelle à la lumière des techniques de détermination des estérases spécifiques.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1971, 11, N° 2, 241.
304. FREEMAN H.G. et KALETSKY G.
Lésions cutanées au cours de la leucémie monocytique.
Arch. Derm. Syph., 1939, 40, N° 2, 218.
305. FREUD P.
Relationship of xanthoma juvenile to systemic reticulo-endotheliosis.
J. Mount Sinai Hosp., 1952, 19, 243.
repris dans Year Book of pediatrics, 1953-1954, 343.
306. FREUD P. et PLACHTA A.
Xanthomatöse Retikuloendotheliose und ihre Beziehungen zur Leukämie.
Osterr. Z. Kinderh., 1954, 10, 57.
307. FREUD P., PLACHTA A., SPEER F.D. et LUHBY A. L.
Leukemic xanthomatosis.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 88, 43, 61.
308. FUKUHARA F.
An electron microscopic study of leukemic cells in acute monocytic and myelocytic leukaemia in children.
Ann. Paediat. Jap., 1963, 9, 224.

309. GAILLARD L., FUENTE-HITA F., DELPHIN D. et ALVARADO J.
Les hémopathies aiguës congénitales. A propos de deux observations, revue générale.
Pédiatrie, 1958, 13, 605.
310. GAILLARD L., MOURIQUAND C., DELPHIN D. et BRUGIERE J.
Leucoses et réticuloses histiomonocytaires aiguës congénitales. A propos de trois observations.
Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 254.
311. GARDAIS J., LARGET-PIET L., LEROUX J P et VIDAL L.
Leucoblastose néo-natale transitoire puis aiguë chez un trisomique 21.
Ann. Pediat., 1969, 45, N° 12, 780.
312. GATE J., MONNET P., MOREL P., COLOMB D. et CAJGFINGER H.
Réticulose maligne suraiguë chez un nourrisson révélée par la biopsie cutanée, (maladie de Letterer-Siwe).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1956, 63, 184.
313. GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., LEVY A et PUECH P.
Syndrome cutané et muqueux au cours de la leucémie à monocytes.
Montpellier Méd., 1951, 94, 635.
314. GUIHARD J.
Les xantho-leucémies, infantiles.
Thèse, Paris 1957.
315. HAINAUT H., ANDRIEN J.M., MINON A., REGINSTER L., CHAPELLE P. et MANSET P.
Syndrome myélomonocyttaire du nourrisson. A propos d'un observation.
Arch. F. Pédiat. 1971, 28, 571. Soc. Belge de Pédiatrie Réunion Liège
316. HASCHEN R.J. et HILKER F.W.
Zur Hämatologie und Klinik der monozytoiden Hämoblastosen.
Z Ges Inn Med., 1955, 10, 314.
317. HJELT L. et WEGELUS R.
Congenital leukaemia.
Ann. Paediat. Fenn., 1956, 2, 206.
318. JEAN R., BONNET H., SENELAR R., SERRE A., NAVARRO N., CLOT J., RIEU D., ET REY J.M.
Leucémie myélomonocyttaire du nourrisson. Etude cytologique et immunologique
Pédiatrie, 1972, 27, N° 1, 72.
319. JOULIA P., LE COULANT P., TEXIER L., MALEVILLE J. et LAUBIE.
Réticulose cutanée maligne erythro-poïkilodermique avec formule sanguine de leucose monocyttaire.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1960, 67, N° 2, 398.
320. KAPLAN M., STRAUS P., JOS J., BERNHEIM R. et DRAPEAU P.
A propos d'un cas de leucose congénitale.
Arch. Franç. Pediat., 1961, 18, 373.
321. KAUFMANN N. J. et HESS R.
Kasuistischer Beitrag Zur Problematik der kongenitalen leukämie.
Schweiz. Med. Wschr., 1959, 89, 1.053.
322. KELSEY W.M. et ANDERSON D.
Congenital leukaemia.
Amer. J Dis Child, 1939, 58, 1.268.
323. KIRAN O. et CROSS S.
The G-Immunoglobulins in acute leukaemia in children.
Hematologic and immunologic relationships.
Blood, 1969, 33, 197.

324. KRIVIT W. et GOOD D.
Simultaneous occurrence of mongolism and leukaemia. Report of 4 cases.
Amer. J. Dis. Child., 1956, 91, 218.
325. LAMBERTZ J., WEISGERBER C. et ROSSIER A.
Syndrome myélomonocytaire du nourrisson, (à propos d'une observation proche de la leucémie myéloïde).
Ann. Pediat. 1970, 46, N° 26/6-7, 436.
326. LECOULANT P., TEXIER L., KERMAREL, ANDRE et MALEVILLE J.
Histiocytose X, leucose à monocytes terminale.
Bull. Soc. Franç. Derm., 1961, 68, N° 3, 355.
327. LECOULANT, TEXIER, MALEVILLE, AMOURETTI, COLIN.
Histiocytose X. Nouvelle présentation. Evolution vers la leucose à monocytes.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1963, 70, 846.
328. LEE C.H. et CIMER E.
Congenital leukaemia associated with mongolism.
J. Pediat., 1957, 51, 303.
329. LEINONEN E.A.
Etude cytochimique des leucémies aiguës.
Acta Haemat., 1970, 43, N° 4, 219.
330. LEUJEUNE J., BERGER, HAINES M., LAFOURCADE J., VIALATTE J., STAGE P. et TURPIN R.
Constitution d'un clone à 54 chromosomes au cours d'une leucoblastose congénitale chez une enfant mongolienne.
C.R. Acad. Sc., 1963, 256, 1.195.
331. LORTHOLARY P., LEUJEUNE F., BONHOMME J., TEILLET F., TANZER F. et BOIRON M.
Contribution à l'étude cytochimique des leucémies aiguës dites à cellules monocytoïdes (à propos de 26 observations).
Nouv. Rev. Franç. Haemat., 1967, N° 5, 711.
332. LYNCH F.W.
Cutaneous lesions associated with monocytic leukaemia and reticulo-endotheliosis.
Arch. Derm. Syph., 1936, 34, 775.
333. LYNCH F.W., STANYON J.H. et CRANG L.C.
Reticuloblastomatosis and the Letterer-Siwe syndrome (report of a case of leukemic reticuloblastomatosis).
Cancer, 1954, 7, 168
334. MARCHAL G.
Leucémies à monocytes.
Rev. Prat., 1955, 5, N° 25.
335. MATHE G. et CATTAN A.
Les leucémies à monocytes des enfants.
Med. Infant., 1962, 69, N° 7, 421.
336. MONTGOMERY H. et WATKINS C.H.
Monocytic leukaemia. Cutaneous manifestations of the Naegeli and Schilling types : hemocytologic differentiation.
Arch. Int. Med., 1937, 60, 51.
337. MOURIQUAND C1.
Les xanthomes cutanés chez l'enfant et le nourrisson.
Pédiatrie, 1957, 12, 163.

338. MOURIQUAND C., JEUNE M., CHARRAT A. et MULLER J.M.
Réticulose histiomonocytaire avec xanthomes cutanés. Discussion d'une neurofibromatose associée.
Pédiatrie, 1960, 15, 663.
339. MOURIQUAND C., PICARD D., DAUVERGNE M., FAYARD C.
La réticulose histiomonocytaire. Etude anatomo-clinique d'une forme aiguë généralisée.
J Med Lyon, 1947, 28, 77.
340. MOGGIA M.F., HEINEMANN H.O., FARHANGI M. et OSSERMANE F.
Lysozymurie et dysfonction du tubule rénal dans la leucémie à monocytes et à myélomonocytes.
Amer. J. Med., 1969, 47, N° 3, 351.
341. OSGOOD E.E.
Monocytic leukaemia. Report of 6 cases and review of 127 cases.
Arch. Int. Med., 1937, 59, 931.
342. NAEGELI O.
Über Rothes Knochenmark und Myeloblasten.
Dict. Med. Wschr., 1900, 26, 287.
343. NAEGELI O.
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
Springer Ed., 1 vol., Berlin 1923, 4ème édition
1931, 5ème édition.
344. PEARSON N.K. et DIAMOND L.K.
Chronic moncytic leukaemia in childhood.
J. Pediat., 1958, 53, 259.
345. PEIN N.K. et GARVIE J.M.
Congenital leukaemia.
Brit. Med. J., 1950, 253, 4.673.
346. PIERCE M.I.
Leukaemia in the newborn infant.
J. Pediat., 1959, 54, 691.
347. PROST-DVOJAKOVIC R.J., DOUMENC J., REVA C., ZITTOUN R. et SAMALA M.
Etude fonctionnelle plaquettaire dans les leucémies myélomonocytaires subaiguës et les anémies réfractaires.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, N° 27, 1.971.
348. RESCHAD H., SCHILLING
Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (Splenozytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbstständigkeit dieser Zellen.
Münch. Med. Wschr., 1913, 60, 1981.
349. REVIRON J., SCHENMETZLER C., WEISGERBER C. et BERNARD J.
Fréquence des modifications touchant les Antigènes érythrocytaires A, B et Pl au cours des syndromes myélo-monocytaires de l'enfant.
Rev. Franç. Transf., 1970, 13, 25
350. RICHTER M.
Origin of leukemic cells in monocytic leukaemia.
Lab. Inv., 1955, 5, 155.
351. ROYER P., BLONDET C. et GUIHARD J.
Xantho-leucémie du nourrisson et neuro-fibromatose de Recklinghausen.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pediat.), 1958, 34, 1.504.
352. SCHAISON G., JACQUILLAT C., TANZER J., WEIL M. et GEMON M.P.
Les ménigites leucémiques.
Rev. Prat., 1973, 23, 3, 185.

353. SCHAISON G., WEISGERBER C., SELIGMANN M., BERNARD J.
Les leucémies myélomonocytaires avec xanthomes.
Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1970, 10, 284.
354. SCHILLING V.
Klinik der Retikuloendotheliosen und Monozytosen.
Z. Ges. Inn. Med., 1950, 5, 506.
355. SCHREK R. et DONNELLY W.J.
Hairy cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and "flagellated" cells of normal lymphoid nodes.
Blood, 1966, 27, 199.
356. SCHUNK G.J. et LEHMAN W.L.
Mongolism and congenital leukaemia.
J. Amer. Med. Ass., 1954, 155, 250.
357. SELIGMANN M. et MESHAKA G.
Les leucémies.
Debré-Lelong, Pédiatrie, 2.056.
358. SILVER H.K.
Reticuloendotheliosis and myeloproliferative disorders.
Pediatrics, 1954, 14, 495.
359. SINN C.M. et DICK F.W.W.
Monocytic leukaemia.
Amer. J. Med., 1956, 20, 588.
360. STEWART A.
Aetiology of childhood malignancy : congenitally determined leukaemias.
Brit. Med. Bull., 1961, 1, 452.
361. SUIED B.
Leucémie aiguë de la lignée monocyttaire (à propos d'un nouveau cas).
Thèse Paris 1969
362. SUZUKI I., SEKIGUCHI K. et TAKAYA H.
A case of congenital leukaemia with Down's syndrom.
Acta Ped. Jap., 1967, 71, 7, 774.
363. TEXIER L. et MALEVILLE J.
Granulome éosinophile périonifical et pulmonaire (histiocytose X) et leucémie à monocytes (à propos de 2 observations).
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, N° 6, 935.
364. VAITHIANATHAN T., BOLONIK S.J. et GRUHN J.G.
Leukemic reticuloendotheliosis.
Amer. J. Clin. Path., 1962, 38, N° 6, 605.
365. WEGELIUS R., VAANANEN E. et KOSKELA S.L.
Down's syndrom and transient leukaemia like disease in a newborn.
Acta Paediat. Scand., 1967, 56, 3, 301.
366. WEISGERBER C.
Les leucémies myélomonocytaires du petit enfant.
Entretiens Bichat (médecine), 1972, 445.
367. WEISGERBER C., SCHAISON G., CHAVELET F., SELIGMANN M. et BERNARD J.
Les leucémies myélomonocytaires de l'enfant. Etude de 28 observations.
Arch. Franç. Pédiat., 1972, 29, 11.
368. WEISGERBER C., SCHAISON G., SELIGMANN M. et BERNARD J.
Les leucémies myélomonocytaires du petit enfant.
Bull. Cancer., 1969, 56, N° 4, 351.

369. WEISGERBER C., SCHAISON G. et TANZER J.
Leucémies aiguës des mongoliens.
Actualités hématologiques, 5ème série, Masson Ed., Paris 1971
370. ZITTOUN R. et BERNADOU A.
Leucémies myéloïdes subaiguës et myélomonocytaires.
Entretiens Bichat (Médecine), 1969, 125.
371. ZITTOUN R., BERNADOU A., BILSKI-PASQUIER G. et BOUSSER J.
Les leucémies myélomonocytaires subaiguës. Etude de 27 cas et revue de la littérature.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, N° 27, 1943.
372. ZITTOUN R., BERNADOU A., LECLERC M., POUILLART P., SURIA J., COSSON G., VAGNER D. BILSKI-PASQUIER G. et BOUSSER J.
Recherche de différentes anomalies érythrocytaires dans les leucémies.
Rev. Europ. Et Clin. Biol., 1970, 15, 215.
373. ZITTOUN R., BERNADOU A., ZITTOUN J., CADIOU M. et DEGOS L.
Leucémie myélomonocytaire subaiguë. Etude cyto et biochimique des lignées granulocytaires.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, N° 27, 1965.
374. ZITTOUN R., BILSKI-PASQUIER G. et BOUSSER G.
Leucémie myélomonocytaire avec anémie sidéroblastique.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, N° 27, 1977.

PROBLEMES THERAPEUTIQUES

375. ABI-AD R.
La Vincalécoblastine dans le traitement des réticuloses de l'enfant.
Thèse, Paris 1965.
376. AVIOLI L.V., LASERSOHN J.T. et LOPRESTI J.M.
Histiocytosis X (Schüller-Christian disease): a clinico-pathological survey, review of ten patients and the results of Prednisone therapy.
Med., 1963, 42, N° 2, 119.
377. BARON F., TARDIVEAU, MUSSINI, LENNE, NOMBALAIS, GUENEL, BOUYER, HARIN, BRUNEAUX.
Considération sur un cas d'histiocytose X à point de départ auriculaire et à évolution prolongée.
J. F. ORL, 1967, 16, N° 3.
378. BASS M.H., SAPIN G.C. et HODES H.L.
Use of cortisone and corticotrophin in treatment of reticulo-endotheliosis in children. Amer. J. Dis. Child., 1953, 85, 393
379. BEIER F., THATCHER L.G. et LAHEY M.E.
Treatment of reticuloendotheliosis with Vinblastine sulfate.
J. Pediatr., 1963, 63, 1087.
380. BENYAYER P.
Traitement des histiocytoses et des réticuloses malignes de l'enfant par la Vincalécoblastine.
Thèse, Paris 1967.
381. BOUVIER J.B., THENOT A. et MOLINARD R.
Intérêt thérapeutique de la Vincalécoblastine.
Rev. Prat., 1964, 14, 167.
382. CERNEA P., SZPIGLAS H., KUFFER R. et BROCHERIOU C.
Maladie de Letterer-Siwe à symptomatologie buccale initiale.
Rev. Stomat., Paris, 1970, 71, N° 6, 533.
383. COX P.J.N. et MONCRIEF A.A.
Letterer-Siwe disease controlled by cortisone.
Proc. Roy. Soc. Med., 1953, 46, 278.

384. DAREGON H.W.
Considerations in the treatment of reticuloendotheliosis.
Amer. J. Roentgen, 1965, 93, 521.
385. DEMALDENT J.E. et PRACHE H.
Deux nouveaux cas d'histiocytose X à symptomatologie otologique
Ann. ORL, Paris, 1967, 84, N° 11-12, 776.
386. FREUD P.
Treatment of reticuloendotheliosis.
JAMA, 1961, 175, N° 2, 82.
387. FROMMER E.A.
Letterer-Siwe disease treated with Prednisone.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 332.
388. GILLOT F., BODIN G., ALBERT M.
A propos d'un cas d'histiocytose X traité par la Vincaléucoblastine.
Ouest Médical, 1969, 22, 12, 1.055.
389. GRISLAIN J.R., KERNEIS J.B., LEMOINE P., LENNE Y.
Réticulose histiocytaire maligne et Cortisone.
Arch. Franç. Pédiat., 1955, 12, 690.
390. KISSEL P., SCHMITT J, BARRUCAND D. et ANDRE J.M.
Histiocytose X à forme osseuse disséminée. Discussion nosologique.
Rev. Prat, 1970, 20, N°7, 1.063.
391. LAHEY M.E.
Vinblastine in the treatment of histiocytosis X, read before the American Pediatric Society.
46, Atlantic City N.J., April 1966.
392. LEVIN H.
The use of Cortisone in the treatment of reticuloendotheliosis.
J. Pediat., 1955, 46, 531.
393. LUCAYA J
Histiocytosis X.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 289.
394. PRICE H., SELIGMAN E.
Letterer-Siwe disease.
Arch. Derm., 1964, 90, 366.
395. SHARP H., WHITE G. et KRIVIT N.
Histiocytosis X treated with Vinblastine sulfate.
Cancer Chem. Report, 1964, 39, 53.
396. SIEGEL S. et COLMAN A.
Histiocytosis X : reponse to Vinblastine sulfate.
JAMA 1966, 197, 403.
397. STARLING K.A. and al.
Therapy of histiocytosis X with Vincristine, Vinblastine and Cyclophosphamide.
Amer. J. Dis. Child., 1972, 123, 105
398. WAROT P., GOUDEMAND M. et HABAY
Troubles neurologiques provoqués par les alcaloïdes de Vinca Rosea.
Rev. Neurologique, Paris, 1965, 464.

T A B L E D E S M A T I E R E S

Réticuloses congénitales :

A propos d'un cas suivi neuf ans.

INTRODUCTION (page 1)

Définition des réticuloses.

LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL ET HISTIOCYTAIRE (Page 4)

Historique. Premiers travaux
Expérience fondamentale
Histologie
Anatomie. Répartition
Physiologie

OBSERVATION : ANNIE ECO... (Page 26)

Période néonatale
Hospitalisation Bicêtre
Evolution ultérieure.

LA MALADIE DE LETTERER-SIWE CONGENITALE (Page 58)

Historique. Evolution des idées
Formes congénitales. Remarques préliminaires
Etude clinique
Aspects hématologiques
Anatomie pathologique
Evolution et pronostic

RETICULOHISTIOCYTOSES MALIGNES DU NOUVEAU-NE (Page 105)

Historique. Essai de définition
Problèmes nosologiques :
I . Les formes familiales : Lymphohistiocytose
II . Réticulohistiocytose maligne du nouveau-né

LEUCOSES CONGENITALES A MONOCYTES (Page 124)

Historique. Définitions
Description clinique
Anatomie pathologique
Etude hématologique
Evolution. Traitement
Remarques étiologiques.

VUE D'ENSEMBLE. DISCUSSION DE L'OBSERVATION (Page 144)

Aspects cliniques
Aspects hématologiques
Aspects thérapeutiques

BIBLIOGRAPHIE (Page 156)

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté ;

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

